



## Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : <http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints> ID : 12232

**To cite this version :**

Chiarlone, Cédric. *Promouvoir la déclaration dans la profession vétérinaire : étude prospective et analyse du système de pharmacovigilance vétérinaire en milieu universitaire*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2014, 77 p.

Any correspondance concerning this service should be sent to the repository administrator: [staff-oatao@inp-toulouse.fr](mailto:staff-oatao@inp-toulouse.fr).

# PROMOUVOIR LA DECLARATION DANS LA PROFESSION VETERINAIRE : ETUDE PROSPECTIVE ET ANALYSE DU SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE EN MILIEU UNIVERSITAIRE

---

THESE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement  
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

*par*

**CHIARLONE Cédric**  
Né, le 25 juillet 1989 à Toulon (83)

---

**Directeur de thèse : Mme Marie-Christine CADIERGUES**

---

## JURY

PRESIDENT :  
**M. Gérard CAMPISTRON**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :  
**Mme Marie-Christine CADIERGUES**  
**M. Claude PETIT**

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE  
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITE :  
**M. Cédric COLMAR**

Evaluateur scientifique en pharmacovigilance à l'Anses

**Ministère de l'Agriculture de l'Agroalimentaire et de la Forêt  
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE**

**Directeur** : M. Alain MILON

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
- M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

**PROFESSEURS 1° CLASSE**

- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*

**PROFESSEURS 2° CLASSE**

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
- M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

**PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE**

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
- M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

#### **MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE**

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

#### **MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)**

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
- Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*
- M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*
- Mme **DANIELS Hélène**, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*
- Mlle **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
- M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- Mlle **FERRAN Aude**, *Physiologie*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*
- M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*
- Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
- M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
- Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction (en disponibilité)*
- Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- Mlle **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
- Mme **PRADIER Sophie**, *Médecine interne des équidés*
- M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*
- Mme **TROEGELER-MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie (disponibilité à cpt du 01/09/10)*
- M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*
- Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

#### **MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS**

- M. **BOURRET Vincent**, *Microbiologie et infectiologie*
- M. **DAHAN Julien**, *Médecine Interne*
- Mme **FERNANDEZ Laura**, *Pathologie de la reproduction*

#### **ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS**

- M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie*

**... A mon grand père**



## REMERCIEMENTS

A monsieur le Professeur Gérard Campistron, praticien hospitalier et professeur des Universités en physiologie hématologie qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

A madame le Docteur Marie Christine Cadiergues, Docteur vétérinaire, maître de conférences en dermatologie à l'ENVT et spécialiste européen en dermatologie (ECVD) pour avoir accepté de prendre la direction de cette thèse, pour m'avoir accompagné et encouragé tout au long de ce travail, pour ses conseils, ses corrections, son enthousiasme et l'approfondissement de mes connaissances en dermatologie.

Sincères remerciements.

A monsieur le Docteur Claude Petit, Docteur vétérinaire et professeur de pharmacologie et toxicologie à l'ENVT, qui nous fait l'honneur de prendre part à notre jury de thèse.

Sincère reconnaissance.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de cette thèse et tout particulièrement au Docteur Cédric Colmar, interlocuteur privilégié au sein de l'anses-ANMV avant même le commencement de ce travail de recueil, qui a répondu à toutes mes questions et a pris de son temps pour m'apporter une aide précieuse ainsi qu'aux membres du service de pharmacovigilance de l'anses-ANMV. A l'équipe du service de dermatologie de l'ENVT qui m'a également suivi et aidé dans ma réflexion au cours de ces semaines de recueil d'information. Je remercie également le professeur Montastruc qui m'a initié à la pharmacovigilance grâce à mon stage de deuxième année et son implication dans le domaine.

Mes sincères remerciements.

A tous ceux enfin qui m'ont suivi et encouragé, à mes parents, mon frère, ma belle-sœur, mes grands-parents, mon meilleur ami et tous mes proches.

Merci à vous.



REMERCIEMENTS.....	3
Table des illustrations.....	9
Tableaux :.....	9
Figures :.....	9
Table des annexes.....	10
Table des abréviations.....	11
Introduction.....	13
PARTIE I : LA PHARMACOVIGILANCE, DE SA CREATION A AUJOURD’HUI	14
1. Historique de la Pharmacovigilance :.....	14
1.1. Définition :.....	14
1.2. Création :.....	14
1.2.1. Le Thalidomide® :.....	14
1.2.2. Décembre 1976 :.....	15
1.2.3. 2 Juillet 1999 :.....	15
1.3. Les instances vétérinaires impliquées :.....	15
1.3.1. Disparition de la Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire :..	15
1.3.2. De l’AFSSA à l’ANSES :.....	16
1.3.3. L’ANMV :.....	16
1.3.4. Le CPVL :.....	16
1.3.5. L’EMA et Eudravigilance :.....	16
1.4. Remise en question du système français :.....	17
1.4.1. Un modèle à la fin des années 1990 :.....	17
1.4.2. L’Affaire Médiator® :.....	17
1.4.3. Une volonté de renouvellement :.....	17
2. De la nécessité de la Pharmacovigilance :.....	18
2.1. Mode de développement d’un médicament :.....	18
2.1.1. Définition :.....	18
2.1.2. Les 4 phases du développement :.....	18
2.1.3. La balance Bénéfice/Risque [16] :.....	20
2.2. Une étude incomplète et imparfaite :.....	21
2.2.1. Les lacunes des essais cliniques :.....	21
2.2.2. Conséquences :.....	22
2.2.3. La classification des réactions médicamenteuses par Wills & Brown :.....	23

2.2.4. L'utilité de la Pharmacovigilance :	24
3. Fonctionnement et législation :	24
3.1. Organisation de la Pharmacovigilance vétérinaire :	24
3.2. La déclaration spontanée :	26
3.2.1. Un devoir :	26
3.2.2. La sémantique des Evènements Indésirables :	27
3.2.4. L'imputabilité A B O N :	28
4. Les résultats de la Pharmacovigilance :	29
4.1. Les rapports annuels de l'ANSES :	29
4.2. Chiffres clés en 2012 [35] [1]:	30
4.2.1. Nombre d'EI notifiés par déclaration spontanées en 2012 et évolution:	30
4.2.3. Profil d'imputabilité :	31
4.2.4. Les actions menées en 2012 :	32
PARTIE II : RECUEIL ET DECLARATION DE TOUS LES EI OBSERVES DANS UN SERVICE DONNE DE L'ENVT, SUR UNE PERIODE DONNEE : METHODE ET RESULTATS	33
1. Matériel et Méthode :	33
1.1. Service de Dermatologie :	33
1.2. Choix des Evènements Indésirables :	33
1.3. La forme de déclaration :	34
1.4. Déroulement de l'acquisition des données :	35
2. Résultats :	36
2.1. Période 1 :	36
2.1.1. Nombre et profils des EI recensés :	36
2.1.2. Imputabilités :	36
2.1.3. Résultats par classe thérapeutique :	37
2.2. Période 2 :	39
2.2.1. Nombre et profils des EI recensés :	39
2.2.2. Imputabilités :	39
2.2.3. Résultats par classe thérapeutique :	40
2.3. Indépendance entre les périodes et les différents facteurs observés :	41
2.4. Bilan des deux périodes :	42
2.4.1. Bilan du nombre d'EI recensés :	42
2.4.2. Imputabilités :	42

2.4.3. Résultats par classe thérapeutique :	43
2.4.4. Temps de déclaration :	44
2.4.5. Les difficultés rencontrées :	45
PARTIE III : REFLEXION SUR UNE AMELIORATION DES MODALITES DE TELEDECLARATION, D'ENSEIGNEMENT DANS LES ENV ET DISCUSSION.....	
1. Promouvoir la Pharmacovigilance dans la profession :	48
1.1. Le rôle des ENV :	48
1.1.1. L'exemple de l'ENV T :	48
1.1.2. Revoir la place de la pharmacovigilance dans le cursus :	48
1.1.3. La mise en pratique en clinique :	49
1.2. Eduquer les étudiants :	49
1.2.1. La sensibilisation par poster dans les salles de consultation :	49
1.2.2. La sensibilisation par mots clés :	49
1.2.3. La mise en pratique par la déclaration d'un cas :	50
1.2.4. La mise en pratique par un système de rotations clinique :	50
1.3. Eduquer les professionnels :	52
2. Actions entreprises par l'ANSES-ANMV dans le but de récolter plus de déclarations :	52
2.1. La refonte du site de télédéclaration :	52
2.2. La création d'une application smartphone :	53
2.3. Faire la promotion de l'ANSES-ANMV et de ses devoirs :	54
2.4. Démarchage d'étudiants :	54
2.5. Les vétérinaires sentinelles :	54
3. Les limites de l'étude :	55
3.1. Les limites d'interprétation :	55
3.2. Les limites de réalisation :	57
Conclusion :	59
Bibliographie :	74



## **Table des illustrations**

### **Tableaux :**

- Tableau I : Les phases d'études lors du développement d'un médicament
- Tableau II : Classification des réactions médicamenteuses par Wills & Brown
- Tableau III : Les Evènements Indésirables à déclarer
- Tableau IV : Critères d'imputabilité
- Tableau V : Types d'EI recensés lors de la période 1
- Tableau VI : Tableau d'imputabilités de la période 1
- Tableau VII : Profil des médicaments cités dans les EI lors de la période 1
- Tableau VIII : Types d'EI lors de la période 2
- Tableau IX : Tableau d'imputabilités de la période 2
- Tableau X : Profil des médicaments cités dans les EI lors de la période 2
- Tableau XI : Bilan des types d'EI recensés
- Tableau XII : Bilan d'imputabilités
- Tableau XIII : Bilan du profil des médicaments cités dans les EI

### **Figures :**

- Figure 1 : Le long processus d'élaboration d'un médicament
- Figure 2 : Organisation du système français de pharmacovigilance vétérinaire
- Figure 3 : Liens entre les notions d'effet secondaire et d'EI
- Figure 4 : Répartition des notes d'imputabilité en 2012
- Figure 5 : Répartition des cas par espèce
- Figure 6 : Répartition des cas par type d'EI
- Figure 7 : Proportion des notations d'imputabilité de la période 1
- Figure 8 : Répartition des profils de médicaments recensés lors d'EI en période 1
- Figure 9 : Répartitions des cas par espèce
- Figure 10 : Répartition des cas par type d'EI
- Figure 11 : Proportion des notations d'imputabilité de la période 2
- Figure 12 : Répartition des profils de médicaments recensés lors d'EI en période 2
- Figure 13 : Répartition des cas par espèce
- Figure 14 : Répartition des cas par type d'EI
- Figure 15 : Bilan des proportions des notations d'imputabilité
- Figure 16 : Bilan de la répartition des profils de médicaments recensés lors d'EI
- Figure 17 : Pourcentage de notification dont le temps de déclaration est inférieur ou égal à X
- Figure 18 : Réseau de vétérinaires sentinelles

## **Table des annexes**

Annexe I : Fiche de déclaration

Annexe II : La répartition des EI par classe thérapeutique en 2012

Annexe III : Mes fiches de cas

Annexe IV : Compte rendu d'imputabilité de l'ANSES-ANMV

Annexe V : Poster de rappel sur la Pharmacovigilance vétérinaire

Annexe VI : Fiche de pré consultation

Annexe VII : Exemple de compte rendu réalisé par les externes du CRPV de Toulouse

Annexe VIII : Exemple de forme de télédéclaration

## Table des abréviations

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments  
AFSSaPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé  
AFSSET : Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail  
AFVAC : Association Française des Vétérinaires pour Animaux de Compagnie  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé  
ANSES : Agence Nationale chargée de la Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail  
ARCs : Attachés de Recherche Clinique  
Art. : Article  
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CHUV : Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire  
CNEVA : Centre National d'Etudes Vétérinaires et Alimentaires  
CNMV : Commission Nationale des Médicaments Vétérinaires  
CPVL : Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon  
CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance  
CSP : Code de la Santé Publique  
DMV : Dictionnaire du Médicament Vétérinaire  
EEE : Espace Economique Européen  
EI : Evènement Indésirable  
EMA : European Medicines Agency  
ENV : Ecole Nationale Vétérinaire  
ENVA : Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort  
ENVL : Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon  
ENVN : Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes  
ENVT : Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse  
ESB : Encéphalopathie Spongiforme Bovine  
FAO : Food and Agriculture Organisation  
FCO : Fièvre Catarrhale Ovine  
GTV : Groupement Technique Vétérinaire  
IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales  
InVS : Institut de Veille Sanitaire  
LMR : Limite Maximale de Résidus  
NAC : Nouveaux Animaux de Compagnie  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PSUR : Rapport Périodique Actualisé de Sécurité  
PuPd : Polyuro-Polydipsie  
PV : Pharmacovigilance  
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SNGTV : Société Nationale des Groupements Technique Vétérinaires  
UE : Union Européenne

## **Introduction**

La médecine occidentale est une science jeune qui n'a cessé de progresser depuis que l'homme s'y intéresse. Les connaissances sont de plus en plus poussées, tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire. Jouissant du droit de prescription/délivrance, les vétérinaires se doivent d'avoir une connaissance approfondie de la thérapeutique et de la pharmacologie pour utiliser les médicaments à bon escient.

Il n'est pas rare d'avoir à faire en clinique à ce que l'on qualifie communément d'effet secondaire d'un traitement. Ces effets secondaires peuvent être graves, entraînant dans certains cas le décès de l'animal.

Or, de tels effets peuvent être évités avec une connaissance accrue du médicament. Pour cela, le vétérinaire n'est pas seul et surtout, il peut et doit participer activement à l'évolution de ce savoir pharmaceutique via le système français de pharmacovigilance vétérinaire. Les récentes affaires telles que celle du Médiator® en humaine ou du vaccin FCO en vétérinaire ont conduit les structures concernées à promouvoir un système encore trop peu utilisé par la profession et qui pourtant s'avère d'une importance capitale. Cette thèse s'inscrit dans cette volonté de l'ANSES-ANMV d'améliorer son système de pharmacovigilance et de récolter un maximum de données. D'autres thèses sur ces thèmes cette année sont d'ailleurs en cours.

Ce travail a pour but de mettre en exergue les difficultés auxquelles peuvent faire face les praticiens dans leur pratique de tous les jours, donnant ainsi des éléments de réponses quant au faible taux de participation des vétérinaires à ce système. En effet, on estime le nombre de déclaration par année et par vétérinaire à moins de 0,2 [1]. Un vétérinaire en exercice ne déclarerait donc qu'un cas tous les 5 ans environ. Dans ce domaine, les ENV pourraient se placer comme précurseurs et sensibiliser les étudiants. Par la même occasion, cette thèse permettra une première estimation des chiffres réels que nous pourrions atteindre en termes de pharmacovigilance vétérinaire.

Pour exposer la démarche et les conclusions qui en découlent, le manuscrit sera scindé en 3 parties principales. Dans un premier temps, nous reviendrons sur la pharmacovigilance, son histoire et son fonctionnement pour mettre en avant son utilité et insister sur son importance. Dans un second temps, j'exposerai mon travail de recueil prospectif de données au sein du service de dermatologie de l'ENVV et ses résultats. Enfin, nous terminerons sur une partie consacrée à l'interprétation de ces résultats. Au cours de cette dernière, nous évoquerons les difficultés rencontrées, les corrections à apporter et d'éventuelles démarches susceptibles de faire progresser ce système au sein des ENV comme de manière globale.

# **PARTIE I : LA PHARMACOVIGILANCE, DE SA CREATION A AUJOURD'HUI**

## **1. Historique de la Pharmacovigilance :**

### 1.1. Définition :

La Pharmacovigilance représente la surveillance et la prévention du risque d'évènement indésirable, que ce risque soit potentiel ou avéré, des médicaments après leur mise sur le marché et pendant toute la durée de leur commercialisation. La Pharmacovigilance a donc pour vocation d'assurer la sécurité des patients (humains ou animaux) mais aussi des propriétaires d'animaux en ce qui concerne la Pharmacovigilance Vétérinaire.

*Art. R5121-150 du CSP :* « La Pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain mentionnés à l'article L. 5121-1 »

*Art. R5141-89 du CSP :* « 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. Elle a également pour objet la surveillance des effets indésirables sur les animaux et les êtres humains résultant de l'administration à un animal dans les conditions prévues au a du 3° de l'article L. 5143-4 d'un médicament à usage humain<sup>1</sup>. »

Par extension, la Pharmacovigilance commence en réalité dès la phase de recherche et développement d'un médicament. A ce moment-là, les laboratoires sont les seuls acteurs à pouvoir déclarer toute information, c'est pourquoi nous ne reviendrons pas sur cet aspect.

### 1.2. Création :

#### 1.2.1. Le Thalidomide® :

La première définition de la Pharmacovigilance apparaît en 1972. Elle est adoptée par l'OMS suite au drame du thalidomide survenu en 1961 [2] [3].

Le Thalidomide® était un tranquillisant destiné à l'enfant et à la femme enceinte. Son succès dans le monde entier était important. A la fin des années 1950, les personnels hospitaliers rapportent l'apparition de graves névrites ainsi que des malformations. Après avoir étudié le phénomène et recoupé les informations, ils imputèrent cet effet à ce médicament. Son retrait définitif du marché mondial a lieu en 1961. Cependant, des années se

---

<sup>1</sup> Il s'agit ici de ce que nous connaissons comme la « cascade » en médecine vétérinaire.

sont écoulées, la formulation a fait un nombre considérable de victimes : 10 000 enfants en Allemagne, Angleterre, Canada, Suède, Belgique, Suisse, Japon et Brésil. La France est en partie épargnée car le médicament n'y était pas commercialisé. Cependant depuis 1997, cette molécule est de retour sous des conditions strictes<sup>2</sup>.

#### 1.2.2. Décembre 1976 :

En France, les premiers services de Pharmacovigilance intégrés dans des CHU ont ouvert leurs portes en 1973. Un an plus tard, les premiers CRPV voient le jour. Ce n'est qu'en 1976 que le système est officialisé par l'arrêté du 2 Décembre [4].

#### 1.2.3. 2 Juillet 1999 :

La Pharmacovigilance Vétérinaire n'apparaît quant à elle qu'en 1999 par le décret du 2 Juillet, au chapitre VI [5]. Ce texte est concrétisé réglementairement en 2002, année de création de la Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire. Simple copie du système déjà en place en humaine, les mises à jour se sont succédées depuis pour lui attribuer des caractéristiques et un fonctionnement propre.

### 1.3. Les instances vétérinaires impliquées :

#### 1.3.1. Disparition de la Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire :

La Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire est donc formée en 2002. Afin de centraliser un certain nombre de pouvoirs décisionnels en matière de médicament vétérinaire, le décret du 26 Juillet 2010 unit cette commission à celle responsable des AMM<sup>3</sup> pour créer la CNMV [6].

La volonté de centralisation des rôles relatifs aux médicaments vétérinaires continuent jusqu'en 2013. Le Décret du 19 Août 2013 statue la suppression de la CNMV [7]. Ses missions seront désormais assurées par l'ANSES.

---

<sup>2</sup> Aujourd'hui le thalidomide est de retour en agissant officiellement comme médicament dans la réduction des aphtes géants des malades du SIDA. En France, elle était délivrée depuis 1997 dans le cadre d'une ATU pour des patients atteints de pathologies graves ou rares et en impasse thérapeutique (myélome multiple notamment). En avril 2008, une AMM européenne a été accordée. La commercialisation en France a débuté en octobre 2009, uniquement à l'hôpital, avec une surveillance stricte et la mise en place d'un plan de gestion des risques.

<sup>3</sup> Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché des Médicaments Vétérinaires.

### 1.3.2. De l'AFSSA à l'ANSES :

En 1996, la crise de l'ESB retentit comme une sonnette d'alarme. Le gouvernement met alors au point une politique de sécurité sanitaire via la création, par la loi du 1<sup>er</sup> Juillet 1998, de l'AFSSaPS, l'InVS et l'AFSSA [8]. Ces trois institutions voient le jour l'année suivante.

Une nouvelle fois, dans un souci de centralisation des données et des pouvoirs décisionnels, le décret d'application de l'ordonnance du 8 Janvier 2010 fusionne l'AFSSA et l'AFSSET [9]. L'ANSES devient alors juridiquement opérationnelle au 1<sup>er</sup> Juillet 2010. Depuis sa création, ses domaines de compétences s'accroissent.

### 1.3.3. L'ANMV :

L'ANMV, d'abord créée au sein du CNEVA en février 1994 par la loi n° 94-114 devient centre collaborateur de l'OIE puis de la FAO (respectivement en 1994 et 1998) pour les médicaments vétérinaires. A la formation de l'AFSSA, l'ANMV devient l'un de ses multiples départements. En outre, c'est l'ANMV qui est en charge des questions relatives à la pharmacovigilance.

### 1.3.4. Le CPVL :

Homologue vétérinaire des CRPV du système existant en humaine, le CPVL, créée en 2001 est implanté au sein de l'ENVL. Jusqu'en 2008, le centre de Lyon coexistait avec le centre de pharmacovigilance vétérinaire de l'Ouest placé au sein de l'ENVN qui a fermé ses portes vu que le nombre de déclarations ne justifiaient pas son fonctionnement (source : ANSES, 2014)

Une condition *sine qua non* à l'établissement d'un centre de pharmacovigilance reste que, tout comme un CRPV doit être placé au sein d'un établissement public de santé selon l'article R 5121-169 du CSP, un centre de pharmacovigilance vétérinaire ne peut être ouvert qu'au sein d'une ENV. Cette disposition est fixée par l'article R 5141-102 du CSP.

### 1.3.5. L'EMA et Eudravigilance :

Avec la formation de l'UE, de plus en plus de procédures d'obtention d'AMM se font au niveau communautaire et non par pays. La pharmacovigilance française est donc régie par des lignes directrices européennes [10]. Ainsi, l'EMA et sa base de données Eudravigilance répertorient les informations liées aux événements indésirables depuis 2001.

Leur contact est assuré en France par l'ANSES, c'est pourquoi nous ne nous intéresserons pas particulièrement au système mis en place au niveau de l'EEE.

## 1.4. Remise en question du système français :

### 1.4.1. Un modèle à la fin des années 1990 :

Rapidement, le système de pharmacovigilance humain instauré en France s'impose comme un modèle. A l'époque, son organisation pyramidale et en 31 CRPV assurant un rôle de recueil, d'information et de démarchage de proximité est unique dans le monde [11]. Depuis, ce sont des pays comme le Canada, l'Espagne, l'Italie, le Royaume Uni qui se sont organisés autour de cette logistique.

La France fait également partie des quelques rares pays dans lesquels la déclaration est légalement obligatoire dans un certain nombre de cas (voir 3.2.1. de la partie I).

### 1.4.2. L'Affaire Médiator® :

Malheureusement, ce système montre ses limites en 2010 lorsqu'éclate l'affaire Médiator®. Le benfluorex est le principe actif contenu dans ce médicament et prescrit initialement pour lutter contre le diabète. Détourné ensuite comme anorexigène, il est à l'origine de valvulopathies graves chez les patients. Après de nombreuses déclarations, les CRPV français ont alerté l'AFSSaPS au sujet d'une balance bénéfice/risque à réévaluer. Selon eux, celle-ci différerait de celle présentée par les laboratoires Servier (Source : CRPV de Toulouse, 2011).

Malgré tout, les dispositions relatives au retrait de l'AMM de ce produit et aux avertissements envoyés aux patients furent tardives. Le scandale éclate alors. L'affaire met en évidence des éventuels conflits d'intérêts au sein des membres de l'AFSSaPS qui auraient volontairement retardé les démarches sur la demande du laboratoire.

### 1.4.3. Une volonté de renouvellement :

L'affaire fait écho à l'évènement qui initie la pharmacovigilance : la thalidomide. Jugeant nécessaire d'apporter plus de transparence et d'indépendance (vis-à-vis des laboratoires pharmaceutiques) de structures comme celles octroyant les AMM ou prenant les décisions en matière de pharmacovigilance, l'IGAS publie un rapport le 15 Janvier 2011 visant à « rebâtir un nouveau système de sécurité sanitaire » [12]. Ainsi, en 2012, l'AFSSaPS disparaît pour laisser place à l'ANSM [13].

Pharmacovigilances humaine et vétérinaire sont étroitement liées. La définition même de la pharmacovigilance vétérinaire le montre. C'est pourquoi cette remise en question du système de pharmacovigilance humaine s'est naturellement imposée en vétérinaire comme une nécessité pour gagner en rapidité d'action et augmenter le nombre de déclarations.

## **2. De la nécessité de la Pharmacovigilance :**

### 2.1. Mode de développement d'un médicament :

#### 2.1.1. Définition :

Le médicament vétérinaire est un produit qui répond à la définition donnée par l'article L 5111-1 du CSP, mais destiné à être administré (exclusivement) à l'animal :

*Art. L 5111-1 du CSP :* « 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. [...] »

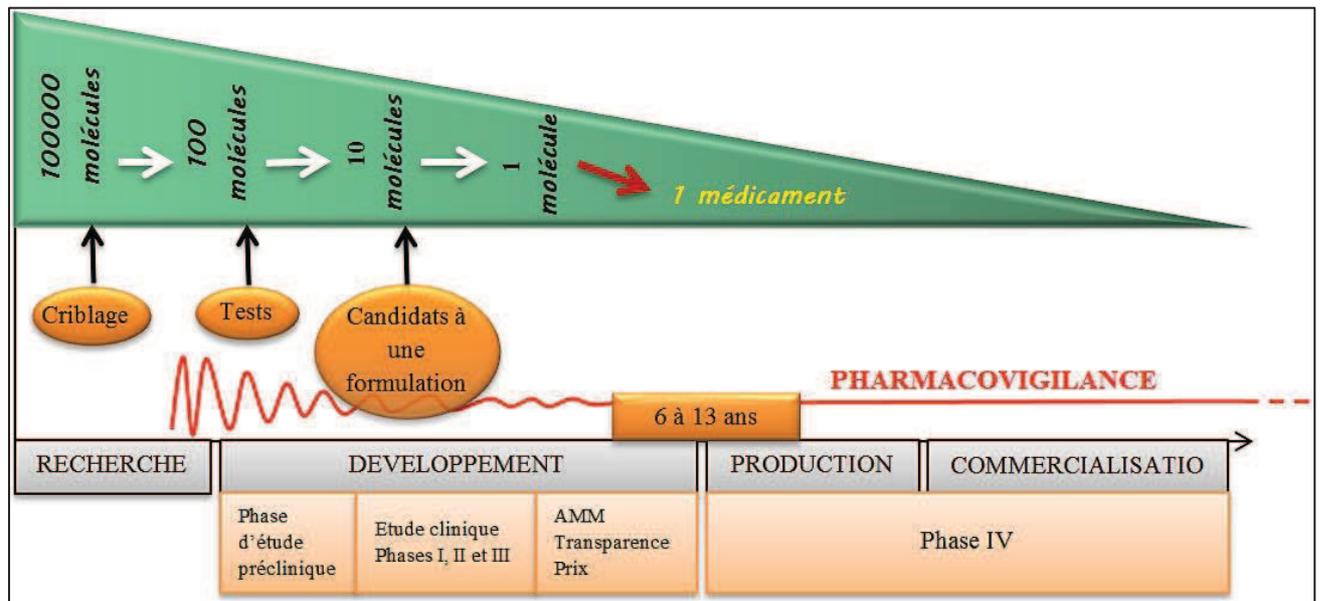
Les médicaments peuvent être classés en plusieurs catégories :

- Antiparasitaires externes/internes
- Antibiotiques
- Anti-inflammatoires
- Vaccins
- Anesthésiques/médicaments de la sphère nerveuse
- Médicaments de la sphère digestive
- Hormones
- Médicaments de la sphère uro-génitale
- Médicaments de la sphère cardio-circulatoire
- Dermatologie
- Autres
- Médicaments humains

#### 2.1.2. Les 4 phases du développement :

Le développement d'un médicament, humain comme vétérinaire, est un processus long et coûteux qui se décompose en plusieurs étapes (Figure 1).

Figure 1 : Le long processus d'élaboration d'un médicament [14]



#### Recherche :

Nous distinguons deux composantes : la recherche fondamentale<sup>4</sup> destinée au progrès de la connaissance scientifique, et la recherche appliquée dont le but est de découvrir des connaissances scientifiques pouvant se développer en produit commercialisable. Dans le cadre du médicament, l'industrie pharmaceutique contribue donc à cette seconde forme de recherche.

Lors de cette étape, un criblage de molécules est réalisé afin de mettre en évidence les potentielles substances répondant aux critères demandés et que nous appellerons le principe actif.

#### Développement :

A l'issue de la recherche, nous avons donc isolé une molécule active susceptible d'être intégrée dans une formulation. L'étape de développement conduit donc à la création d'une spécialité : le médicament. Cette étape se décompose elle-même en différentes phases dont les objectifs sont de démontrer les différents critères exposés dans le tableau I. Ces démonstrations sont réalisées par l'élaboration d'essais cliniques<sup>5</sup>.

L'étape de développement se termine par la demande d'AMM. Celle-ci nécessite un dossier d'AMM comprenant les résultats des essais cliniques, les données en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité, le RCP et la notice. Ce dossier d'AMM fait l'objet de l'une des 4 procédures de demande selon le souhait du laboratoire. En Europe, cette procédure d'AMM peut donc être nationale, centralisée au niveau communautaire, décentralisée ou par reconnaissance mutuelle lorsque l'AMM est déjà accordé dans l'un des pays membre [10]

<sup>4</sup> Si la recherche fondamentale est de l'ordre de la recherche publique, le secteur privé y contribue en s'y associant.

<sup>5</sup> Selon la Directive Européenne 92/18, la définition officielle de l'essai clinique est la suivante : « les essais cliniques ont pour but de mettre en évidence ou de fournir les preuves à l'appui de l'effet du médicament vétérinaire, administré à la dose recommandée, de préciser ses indications et contre-indications, en fonction de l'espèce, de l'âge, de ses modalités d'emploi, de ses effets secondaires éventuels et de son innocuité dans les conditions normales d'emploi ».

[15]. Dans le cadre du médicament vétérinaire destiné aux animaux de production, l'étude des résidus (LMR) et de l'écotoxicité doit compléter ce dossier.

Tableau I : Les phases d'études lors du développement d'un médicament

<b>Phase préclinique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etude in vitro</li> <li>• Etude in vivo</li> <li>• Recherche de la forme galénique</li> </ul>
<b>Phase I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sécurité</li> <li>• Tolérance</li> <li>• Pharmacocinétique/Pharmacodynamique</li> <li>• Dose entraînant une réponse</li> </ul>
<b>Phase II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose efficace</li> </ul>
<b>Phase III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacité comparée au traitement de référence</li> </ul>

*Production et commercialisation :*

Ces étapes constituent la phase IV d'étude clinique du médicament. En effet, les laboratoires pharmaceutiques ne vivent pas passivement de la commercialisation de leur nouveau médicament. Il s'agit de l'ultime phase d'essai clinique, phase durant laquelle le médicament, et tout nouvel effet, sera en permanence sous la surveillance des professionnels de santé, des vétérinaires, des pharmaciens et des structures responsables de la pharmacovigilance.

Le vétérinaire joue donc un rôle actif dans l'élaboration d'un médicament efficace et sûr d'utilisation. Notre retour d'expérience grâce au système de pharmacovigilance a pour but, durant cette ultime phase, de compléter des connaissances encore incomplètes sur les formulations proposées par les laboratoires.

2.1.3. La balance Bénéfice/Risque [16] :

Tout médicament présente des bénéfices pour l'organisme dans la mesure où il est utilisé dans les bonnes conditions. Mais comme nous le verrons dans la partie suivante, tout médicament comporte des risques, risques que nous associons souvent aux effets secondaires par abus de langage. Nous les redéfinirons comme effets indésirables dans une partie consacrée. Pour obtenir l'AMM, un médicament doit présenter une balance Bénéfice/Risque dont les bénéfices sont supérieurs aux risques potentiellement encourus par le patient. Ainsi, il sera toléré une néphrotoxicité chez plus de 30% des patients par exemple pour des produits de chimiothérapie destinés à lutter contre un lymphome. Au contraire, si cet effet iatrogène existait chez autant de patients pour un produit antiparasitaire externe, celui-ci se verrait refuser son dossier d'AMM.

## 2.2. Une étude incomplète et imparfaite :

### 2.2.1. Les lacunes des essais cliniques :

Un essai clinique est une mise en situation artificielle du médicament pour enregistrer et interpréter de façon la plus objective possible tous les résultats. Cette mise en situation est en effet artificielle car il est impossible de créer en laboratoire, avec une molécule encore méconnue, une situation réelle de commercialisation à grande échelle sur le très long terme.

Par conséquent, il existe un certain nombre de biais inévitables lors de l'élaboration du dossier d'AMM. Cela dit, ce sont des biais destinés à en éliminer d'autres (comme d'éventuelles surinfections d'origine externe par exemple). Parmi eux, nous retiendrons les suivants :

#### *Un environnement peu représentatif :*

L'étude se fait en laboratoire, souvent dans des conditions de confinement et de stérilités éloignée de la réalité. Les animaux testés sont dans des conditions de vie courante, de stress et de physiologie différentes des futurs patients.

#### *Une multitude d'espèces :*

La médecine vétérinaire est particulière dans le sens où le soin est apporté à des animaux d'espèces et de races très variées. Ainsi, l'histoire de cette médecine a démontré l'existence de particularités inter-espèces (produits à base de perméthrine toxiques chez le chat et non chez le chien [17]) mais également inter-races (Fungitraxx® à l'origine d'une toxicité chez le Gris du Gabon et non chez les autres races de psittacidés [18]). Au sein d'une même race, il existe encore des spécificités individus dépendantes (réactions allergiques). Il n'est pas possible d'avoir un échantillon représentatif d'une telle population.

#### *Un nombre de patients testés limité :*

Ce point découle du précédent. Ces produits sont destinés à être consommés à grande échelle par des centaines de milliers de patients (parfois des millions dans le cas des animaux de production). La phase II fait appel à 1 000 individus tout au plus. Chaque individu est différent et là encore, nous n'observons donc peut-être pas l'ensemble des conséquences que peut avoir un médicament sur l'organisme. En pratique, les effets indésirables d'une fréquence supérieure à 1/1 000 seront les seuls à être détectés par les différentes phases d'essais cliniques [19].

#### *Des études selon le principe de l'offre et de la demande :*

Un essai clinique est un processus coûteux. Les firmes pharmaceutiques s'emploient donc à concevoir des médicaments pour les secteurs les plus rentables, à savoir : les animaux de compagnie et les animaux de production. Même si les rats et les lapins sont les premiers animaux de laboratoire, il est encore peu de médicaments dont l'AMM est destinée aux NAC et à la faune sauvage. De ce fait, ce sont des animaux dont le protocole de soin nécessite très souvent une utilisation hors AMM de médicaments.

### *Une phase d'essai clinique limitée dans le temps :*

Nous l'avons vu précédemment, l'étape globale de recherche et développement d'un médicament dure entre 6 et 13 ans. L'ensemble des essais cliniques sont inclus dans cette période. Ils durent chacun entre quelques mois et quelques années. Les futurs patients vivent en général entre 10 et 20 ans pour les animaux de compagnie, jusqu'à 30 ans pour les équidés. Certaines conséquences de l'administration d'un médicament agissant à très long terme (effet oncogènes par exemple), il est parfois difficile de les déceler lors des essais cliniques menés par le laboratoire.

### *La subjectivité de la balance Bénéfice/Risque :*

La balance Bénéfice/Risque repose sur une évaluation qualitative de ces deux paramètres [20]. Même s'il est possible de quantifier le risque en fixant des seuils et calculant la proportion de population touchée par un effet non désiré du médicament, le bénéfice est une notion relativement floue. Il n'y a donc pas de valeur indiquant que le bénéfice est supérieur au(x) risque(s) encouru(s). Parfois, la balance est évidente (exemples cités au 2.1.3. de la partie I), mais il arrive que des médicaments se retrouvent sur un point d'équilibre difficile à juger. C'est d'autant plus le cas lorsque ce médicament est seul à occuper une catégorie du marché. Nous prendrons pour exemple l'Ectodex®, formulation à base d'amitrazé destiné à la lutte contre la démodécie et dont les propriétés volatiles en font un risque pour l'animal, mais aussi pour le propriétaire [21]. Des discussions en cours sur ce produit pourraient amener à supprimer ou modifier l'AMM pour ne laisser comme applicateur que les vétérinaires.

### 2.2.2. Conséquences :

Une fois l'AMM obtenue, le produit est distribué à grande échelle. Certains patients seront susceptibles de les recevoir à vie, plusieurs fois dans leur vie, ou associé à d'autres substances. Certains animaux sains, ou hors AMM (jeune, femelle gestante le plus souvent) vont entrer en contact avec les animaux traités. Il en est de même pour les propriétaires et les vétérinaires qui manipulent ces produits.

Un médicament est une molécule exogène (ou une association de molécules) captée par des récepteurs des cellules de l'organisme et provoquant une réponse de la part de ces cellules. Il peut être local ou systémique. Ces récepteurs ne sont pas seulement présents sur les cellules ciblées (appelées simplement cellules cibles), de sorte que toute molécule absorbée par l'organisme est susceptible d'engendrer des réponses de la part de cellules non cibles et ainsi provoquer des désordres biologiques plus ou moins importants. De même, toute molécule appliquée sur ou absorbée par un organisme est susceptible d'engendrer des réactions d'intolérance ou d'allergie.

De par leur composition physico-chimique, certaines formulations présentent également des propriétés irritantes, qui ne conviendront pas à toutes les voies d'administration. Malheureusement, tout médicament est susceptible d'être ingéré par erreur dans des conditions non recommandées par le RCP.

Nous parlerons donc très souvent de réaction idiosyncrasique [22], c'est-à-dire que la réponse inadaptée au traitement n'a pas lieu chez tous les individus, mais seulement chez des individus prédisposés par des facteurs génétiques ou environnementaux. Dans le cas contraire, c'est-à-dire que tous les individus sont touchés, la réponse sera en général dose-dépendante. C'est essentiellement ce second cas de figure qui est mis en lumière par les laboratoires lors des essais cliniques.

### 2.2.3. La classification des réactions médicamenteuses par Wills & Brown :

En 1999, les scientifiques Wills et Brown proposent une catégorisation des différents types d'effets néfastes que peut provoquer l'administration d'un médicament. Ils en définissent alors 9 types résumés dans le tableau II ci-après.

Tableau II : Classification des réactions médicamenteuses par Wills & Brown

Types	Caractéristiques	Exemples
<b>Type A : augmenté</b>	Prédictible Dose dépendant Régresse à l'arrêt du traitement	Hypoglycémie suite à un surdosage d'insuline chez un diabétique [23].
<b>Type B : microorganismes</b>	Prédictible Régresse à l'arrêt du traitement	Désordres gastro intestinaux suite à l'utilisation d'antibiotiques sur des herbivores à flore négative.
<b>Type C : chimique</b>	Selon la concentration en produit Irritations	Réaction tissulaire locale lors d'administration extravasculaire de propofol [24].
<b>Type D : galénique</b>	Causé par la méthode d'administration Régresse à l'arrêt du traitement ou en changeant de galénique	Symptômes neurologiques chez les bovins traités au Closamectin® pour on [25]. Signes non observables par la voie injectable.
<b>Type E : interruption</b>	Commence à l'arrêt du traitement Régresse à la reprise du traitement	Hypocortisolémie suite à l'arrêt sans sevrage d'un traitement glucocorticoïde au long cours [26].
<b>Type F : familiale</b>	Cas de prédispositions génétiques	Milbémycine toxique chez les colleys porteurs du gène MDR1 [27].
<b>Type G : génotoxicité</b>	Cause de dommages génétiques irréversibles	
<b>Type H : hypersensibilité</b>	Nécessite une phase de sensibilisation Régresse à l'arrêt du traitement	Choc anaphylactique lors de vaccination.
<b>Type U : inclassable</b>	De mécanisme inconnu	

#### 2.2.4. L'utilité de la Pharmacovigilance :

Comme nous pouvons le constater, ce sont autant de facteurs qui réduisent les chances pour un laboratoire d'avoir une connaissance complète d'une formulation pour laquelle il demande l'AMM. D'où l'importance d'un système tel que celui de la pharmacovigilance. Les professionnels en contact avec les médicaments agissent alors comme observateurs de ce qui apparaît comme un essai clinique de grande ampleur. Partant également du principe qu'aucun conflit d'intérêt ne les pousserait à étouffer des événements néfastes, leur recueil de données sur le terrain s'avère objectif. L'effet de masse permet ensuite de réévaluer toute donnée contenue dans le RCP d'un produit, de mettre en évidence tout effet qui n'aurait pas été décelé lors des phases de recherche et de développement.

La Pharmacovigilance se veut donc indépendante des laboratoires afin de jouer un rôle primordial dans la réévaluation de la balance Bénéfice/Risque et dans les décisions qui en découlent tels que : retrait d'AMM, modification du RCP, rappels de lots ou encore avertissements au patients et professionnels.

### **3. Fonctionnement et législation :**

#### 3.1. Organisation de la Pharmacovigilance vétérinaire :

La Pharmacovigilance Vétérinaire est un système complexe qui fait intervenir différents acteurs (acteurs évoqués au 1.3. de la partie I). Tous ces acteurs sont en interaction (figure 2).

##### *Les déclarants :*

L'ensemble de l'organisation repose sur la collaboration volontaire des vétérinaires, pharmaciens, éleveurs, propriétaires d'animaux et de tout autre professionnel de santé. Parmi eux, il y a également les laboratoires, tous munis d'un service de Pharmacovigilance. Ces déclarants, lorsqu'ils sont témoins d'un EI potentiel ou avéré, ont le droit et parfois le devoir d'en faire la déclaration au CPVL ou à l'ANSES-ANMV. C'est la déclaration spontanée. Cette notification peut se faire par différents moyens logistiques : par téléphone d'une part pour avoir un retour d'information direct du CPVL, par courrier adressé au CPVL ou à l'ANSES d'autre part (Annexe I) et enfin, depuis 2010, par télédéclaration directement adressée à l'ANSES via internet au site suivant :

<https://pro.anses.fr/notificationMV/index.htm>

Les déclarants peuvent également passer directement via le laboratoire pour exprimer leurs doutes et demander des informations. C'est une voie officieuse, tolérée mais qui ne doit pas se substituer à la voie officielle passant par le CPVL et l'ANSES-ANMV.

##### *Le CPVL :*

Véritable centre d'information de proximité et de recueil de données, le CPVL établit un premier lien de causalité entre le(s) médicament(s) incriminé et le(s) EI observé(s). C'est ce que nous appelons l'imputabilité. Il est également en charge de toutes les missions de



### 3.2. La déclaration spontanée :

#### 3.2.1. Un devoir :

L'ensemble du système français de pharmacovigilance repose sur le principe de déclaration spontanée. Sans déclaration dite spontanée de la part des vétérinaires, propriétaires et autres professionnels de santé, la pharmacovigilance n'aurait aucune donnée, aucune substance pour assurer son rôle. Ces dispositions reposent sur un ensemble de droits mais aussi de devoirs fixés réglementairement par les articles R5141-103 à 110 du CSP. L'article R5141-103 s'adresse aux vétérinaires, pharmaciens et professionnels de santé tandis que les suivants sont relatifs aux titulaires d'AMM et aux centres antipoisons.

*Art. R5141-103 du CSP :* « Un vétérinaire ayant constaté, ou à qui a été signalé, un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être imputé à l'utilisation d'un médicament vétérinaire, qu'il l'ait ou non prescrit ou d'un médicament à usage humain administré à un animal dans les conditions prévues au a du 3° de l'article L. 5143-4, en fait la déclaration immédiate au centre de pharmacovigilance vétérinaire.

Un pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être imputé à l'utilisation d'un médicament vétérinaire ou d'un médicament à usage humain administré à un animal dans les conditions prévues au a du 3° de l'article L. 5143-4 le déclare également aussitôt au centre de pharmacovigilance vétérinaire.

Ces mêmes professionnels peuvent, dans les mêmes conditions, informer le centre de pharmacovigilance vétérinaire de tout autre effet indésirable susceptible d'être imputé à l'utilisation d'un médicament vétérinaire ou d'un médicament à usage humain administré à un animal dans les conditions prévues au a du 3° de l'article L. 5143-4 qu'ils ont constaté ou qui a été porté à leur connaissance ou de toute autre information mentionnée à l'article R. 5141-90 qui a été portée à leur connaissance.

Il en est de même pour tout membre d'une profession de santé en ce qui concerne les effets indésirables sur l'être humain et susceptibles d'être imputés à l'utilisation de ces médicaments. »

Ainsi, tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être imputé à l'utilisation d'un médicament vétérinaire ou à usage humain sur l'animal est soumis à une déclaration obligatoire de la part des vétérinaires et des pharmaciens<sup>6</sup>. Il en est de même pour tout effet indésirable sur l'Homme.

Notons que les titulaires d'AMM ont ces mêmes obligations, mais doivent également fournir un rapport périodique actualisé (le PSUR) de l'ensemble des informations recueillies sur un médicament de façon régulière.

---

<sup>6</sup> En médecine humaine, cette obligation pour les pharmaciens se réduit aux médicaments qu'ils ont délivrés.

### 3.2.2. La sémantique des Evènements Indésirables :

Par abus de langage, nous associons souvent le terme « effet secondaire » à l'ensemble des évènements non souhaités que peut entraîner un traitement. Hors, une nomenclature précise existe, fixée règlementairement par l'article R5141-92 du CSP (tableau III).

Au sens strict, un effet secondaire correspond à tout effet non recherché d'un médicament, survenant à doses usuelles, et relié à ses propriétés pharmacologiques. Il n'y a donc là aucune notion péjorative d'effet nocif pour le patient. Un effet secondaire peut être néfaste, neutre, ou bénéfique. Au contraire, un Evènement Indésirable, terme que nous garderons en référence jusqu'à la fin de cette thèse, correspond à tout problème médical survenant durant un traitement médicamenteux, sans forcément avoir de relation causale avec ce traitement. Nous parlons donc d'évènement nocif. En ce sens, le vétérinaire déclare donc des évènements indésirables puisqu'il ne sait pas, à priori, si le traitement est à l'origine de l'évènement observé. A l'intersection de ces deux notions se trouve donc la notion d'effet indésirable (figure 3) [28] que nous définissons en médecine vétérinaire de la façon suivante : *Art. R5141-92 du CSP* : « [...] 1° Effet indésirable : une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'animal pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique. [...] »

Figure 3 : Liens entre les notions d'effet secondaire et d'EI

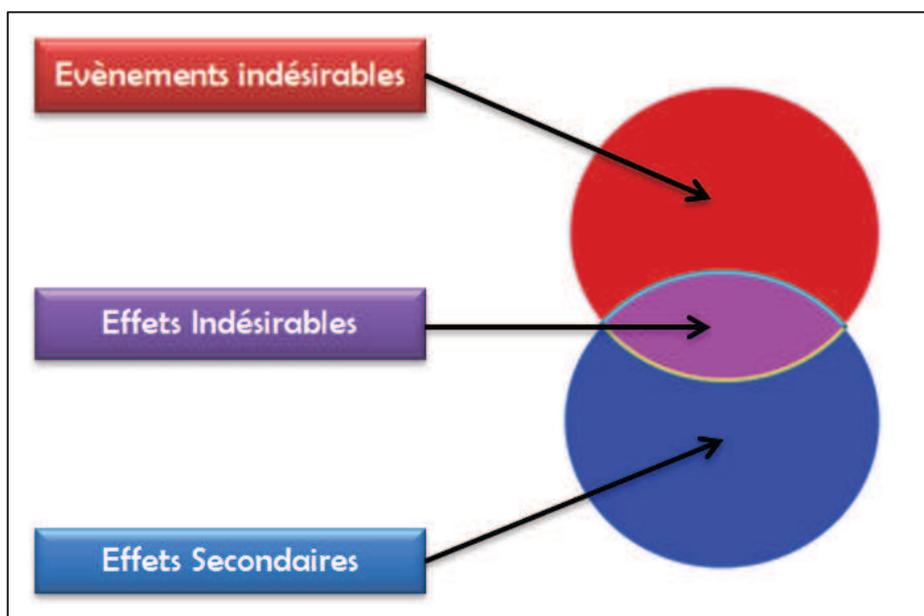


Tableau III : Les Evènements Indésirables à déclarer :

Evènement Indésirable	Définition	Exemples
<b>Effet Indésirable sur l'être humain</b>	Réaction nocive et non voulue, se produisant chez un être humain à la suite d'une exposition à un médicament vétérinaire.	Réaction d'hypersensibilité locale à la manipulation de produits anti-parasitaires [29].
<b>Effet Indésirable grave</b>	Effet indésirable qui entraîne la mort, qui est susceptible de mettre la vie en danger, qui provoque des symptômes permanents ou prolongés, qui se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale ou provoque un handicap ou une incapacité importante chez l'animal traité.	Arrêt cardio-respiratoire lors d'anesthésie.
<b>Effet Indésirable Inattendu</b>	Effet indésirable dont la nature, la gravité ou l'effet ne concordent pas avec les mentions du RCP.	Incontinence urinaire lors du traitement à l'ectodex®.
<b>Effet Indésirable attendu</b>	Effet indésirable dont la nature, la gravité ou l'effet concordent avec les mentions du RCP.	Vomissements lors du traitement au confortis® [30].
<b>Mésusage ou abus</b>	Utilisation en dehors des mentions du RCP. Usage d'un médicament vétérinaire d'une manière qui n'est pas conforme au RCP, notamment le mauvais usage ou l'abus grave du médicament.	Frontline® toxique chez le lapin [31].
<b>Manque d'efficacité</b>	Toute suspicion d'efficacité insuffisante d'un médicament vétérinaire par rapport à l'efficacité prévue	Présence de puces sur un animal dont la lutte contre les parasites externes est correctement réalisée.
<b>Validité du temps d'attente</b>	Présence d'une quantité de résidus supérieurs à la LMR dans les produits de consommation malgré le respect du temps d'attente.	Résidus à l'abattoir lors de traitements intramammaires <sup>7</sup> .
<b>Effet Indésirable sur l'environnement</b>	Notion plus floues impliquant essentiellement l'activité de rente. Tout effet qui soit à l'origine d'un désordre environnemental local ou plus étendu touchant la faune ou la flore.	Persistance du Diclofénac® dans les carcasses de bovins à l'origine de la quasi éradication de 3 espèces de vautours en Inde [32] [33].

### 3.2.4. L'imputabilité A B O N :

L'imputabilité se définit comme une méthode évaluant au cas par cas la relation causale entre la prise du ou des médicament(s) suspect(s) et la survenue de l'effet indésirable [34].

<sup>7</sup> Encore à l'étude. Le département de pharmacovigilance s'oriente vers un défaut de seuil de détection des résidus plutôt qu'une réelle invalidité du temps d'attente. Les seuils sont inférieurs aux LMR et les tests sont réalisés par famille de molécules.

Tout EI déclaré est supposé être la conséquence du traitement en cours ou passé par le déclarant. Dans les faits, il peut être un évènement tout à fait fortuit, indépendant de ce traitement. Ce doute est mesuré par un système de notation visant à imputer ou non un EI à un médicament. En effet, il est important de préciser que la pharmacovigilance incrimine une formulation et non une molécule. Cette notation dépend de nombreux paramètres, informations qui sont demandées lors de la déclaration. En pharmacovigilance vétérinaire, le système utilisé est la notation A B O N<sup>8</sup>, qui fait l'objet d'une harmonisation européenne (tableau IV).

Tableau IV : Critères d'imputabilités [10]

Notation	Définition
<b>A = Probable</b>	Notification incluant au minimum les critères suivants : - Raisonnable correspondance dans le temps. - Eléments cliniques cohérents, ou du moins plausible, compte tenu du profil pharmacologique et toxicologique connu du médicament. - Aucune autre cause possible et pertinente susceptible d'expliquer le cas.
<b>B = Possible</b>	Le médicament est une cause plausible pouvant expliquer l'effet décrit, mais les données disponibles ne remplissent pas l'ensemble des critères justifiant une inclusion dans la catégorie « A ».
<b>O = Non Classable</b>	Tous les cas pour lesquels des données fiables concernant l'effet indésirable sont indisponibles ou insuffisantes pour évaluer l'imputabilité.
<b>O1 = Non Concluant</b>	Tous les cas pour lesquels un lien avec le médicament ne peut être écarté mais où d'autres facteurs empêchent de conclure.
<b>N = Improbable</b>	Tous les cas pour lesquels des données suffisantes existent pour établir avec un degré raisonnable de certitude qu'une cause alternative et indépendant du médicament permet d'expliquer l'effet rapporté.

#### 4. Les résultats de la Pharmacovigilance :

##### 4.1. Les rapports annuels de l'ANSES :

Chaque année, l'ANSES publie un rapport de pharmacovigilance accessible publiquement sur leur site. Ce rapport répertorie et commente les cas d'EI notifiés durant l'année précédente. Le rapport de 2013 résume donc l'année 2012. Ce document est un retour d'informations utile aux vétérinaires ayant déclarés des cas dans l'année mais aussi à ceux ne l'ayant pas fait. Le diplôme de vétérinaire confère le titre de docteur et la prérogative d'être à la fois prescripteur et délivreur des médicaments. Le vétérinaire se doit donc d'avoir une bonne connaissance des produits qu'il délivre ou qu'il prescrit à ses patients.

Répertoriant le nombre d'EI sur les animaux annuellement, ce rapport revient plus particulièrement sur les cas graves et les dossiers marquants de l'année passée. C'est un

<sup>8</sup> En pharmacovigilance humaine, le système de notation est divisé en 2 types d'imputabilités indépendantes : une imputabilité intrinsèque incluant des critères cliniques (chronologiques et sémiologiques), et une imputabilité extrinsèque incluant des critères bibliographiques. C'est un système de notation remis en question par le rapport de l'IGAS qui déplore que le bénéfice du doute soit trop souvent accordé au médicament et non patient. Ainsi, les déclarations douteuses ne sont pas prises en compte dans l'évaluation du risque alors qu'il s'agit de la notation la plus fréquemment observée en France.

moyen de faciliter la lecture et de mettre en valeur les informations les plus importantes pour le vétérinaire qui va le lire. Ce rapport est aussi l'occasion de faire un rappel des tenants et des aboutissants de la pharmacovigilance vétérinaire et du rôle des structures telles que le CPVL et l'ANSES-ANMV dans ce système.

#### 4.2. Chiffres clés en 2012 [35] [1]:

##### 4.2.1. Nombre d'EI notifiés par déclaration spontanées en 2012 et évolution:

*Les EI et leur évolution ces dernières années :*

En France, en 2012, le marché vétérinaire compte environ 2 700 médicaments pour un total d'environ 16 750 vétérinaires inscrits à l'Ordre [36] et autour de 130 titulaires d'AMM. Au cours de cette année, l'ANSES recense 2909 déclarations de toute part. Plus de 90% sont envoyées par des vétérinaires soit 2 877 cas. Nous comptons donc théoriquement 0,17 déclaration par vétérinaire en France en 2012. Une progression relativement faible du nombre de déclarations par vétérinaire comparée à 2008, année durant laquelle il a été évalué à 0,16 [1]. En pratique, seulement 1560 vétérinaires environ déclarent (chiffre 2013, source : ANSES. ils étaient 1 286 en 2009)<sup>9</sup>.

Parmi ces EI, l'ANSES différencie les cas concernant la vaccination FCO des autres car ceux-ci sont la résultante d'une vaste campagne de sensibilisation à la déclaration suite à la vaccination obligatoire. La télédéclaration est d'ailleurs le fruit de cette campagne. En 2012, seulement 22 cas sont concernés par la FCO. Hors FCO, l'ANSES-ANMV enregistre environ 1 300 cas d'EI graves avec une grande disparité selon la classe de médicament utilisée.

Les EI chez l'Homme dus à des médicaments vétérinaire en 2012 font état de 435 cas impliquant 228 médicaments. Ce sont principalement des antiparasitaires (44%) et des vaccins (23%). Les EI dus aux euthanasiques constituent 4% de ces déclarations mais ont la particularité d'être des tentatives de suicide.

*Les espèces les plus recensées :*

Une constante se dégage depuis quelques années. Les animaux de compagnie sont les espèces les plus concernées par les déclarations d'EI (hors campagne de vaccination FCO). Chiens et chats enregistrent à eux seuls 82% des déclarations. L'activité rurale enregistre environ 10% des notifications tandis que le reste se partage entre les équidés et les NAC. En 2009, lors de la campagne FCO, la différence n'était pas si notable. 800 cas graves concernaient la vaccination FCO. Cependant les déclarations ont toujours été plus fréquentes chez les animaux de compagnie.

---

<sup>9</sup> A titre de comparaison, l'industrie pharmaceutique humaine regroupe près de 12 000 médicaments [41] pour un effectif de médecins approchant les 217 000 [42]. Ce sont entre 20 000 (en 2008) [43] et 30 000 déclarations (en 2010) qui sont recensées chaque année dont 75% proviennent des médecins, chiffres évalués à 10% du nombre réel d'EI (source : CRPV de Toulouse, 2010).

### *Les classes pharmaceutiques les plus concernées :*

En tout, 3 764 médicaments ont été cités dans les notifications en 2012 (certains produits apparaissant de nombreuses fois). Les Antiparasitaires, externes comme internes, représentent la grande majorité d'entre eux avec un peu moins de 50% des déclarations. 74% d'entre elles sont non graves. Les vaccins cumulent quant à eux 19% des déclarations mais à l'inverse des antiparasitaires, 74% d'entre elles sont notifiées comme étant des EI graves. Viennent par la suite les antibiotiques, les anti-inflammatoires et les anesthésiques (Annexe II).

### *Profil des déclarants :*

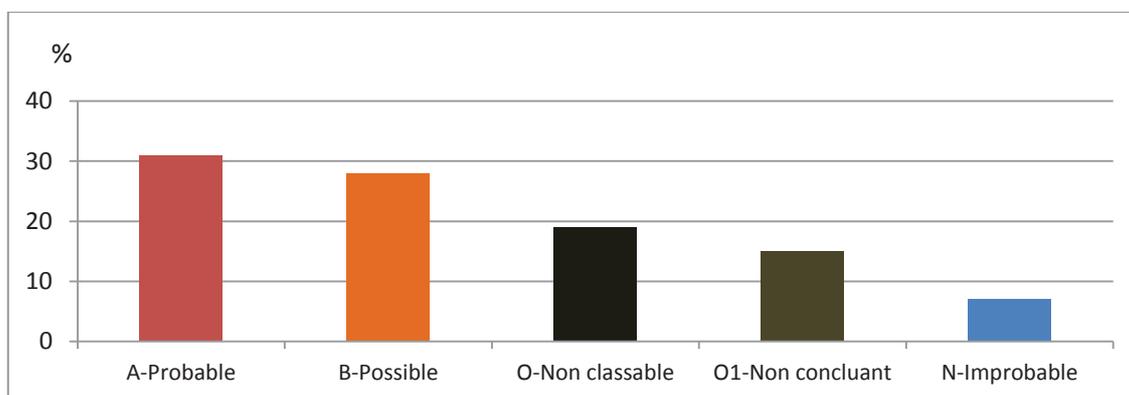
Premiers concernés par le système, les vétérinaires déclarent naturellement le plus d'EI, soit plus de 90% en ce qui concerne les notifications directement transmises aux acteurs institutionnels (CPVL et ANSES-ANMV). Les propriétaires et éleveurs cumulent 8% des notifications puis viennent les écoles vétérinaires et les pharmaciens qui comptabilisent moins de 1% chacun.

Il ressort de cette année que bien que le circuit de déclaration officiel soit privilégié, la voie secondaire des titulaires d'AMM est encore souvent utilisée par les vétérinaires : 840 déclarations sont concernées. Le problème de cette voie vient de la réglementation en vigueur : les cas graves sont transmis par les titulaires d'AMM à l'ANSES-ANMV dans un délai de 15j. C'est une obligation légale. Cependant, comme indiqué précédemment, les cas non graves font l'objet d'un recensement transmis périodiquement à l'ANSES-ANMV via le PSUR. « C'est ainsi que les cas non graves peuvent être portés à la connaissance de l'ANSES-ANMV jusqu'à trois ans après leur survenue ».

### 4.2.3. Profil d'imputabilité :

Une expertise individuelle attribue donc à chaque médicament une note d'imputabilité : A, B, O, O1 ou N. Entre 2011 et 2012, le bilan des conclusions des EI est similaire car les déclarations sont-elles mêmes plutôt similaires à 2011. Ainsi, nous obtenons une répartition des notations présentée à la figure 4.

Figure 4 : Répartition des notes d'imputabilité en 2012 :



#### 4.2.4. Les actions menées en 2012 :

Chaque année, L'ANSES-ANMV prend donc des décisions relatives à un médicament donné. Selon le nombre de déclarations enregistrées, elle propose une réévaluation de la balance Bénéfice/Risque. En 2012, ces bilans ont donné lieu :

- à des communiqués de presse afin de rappeler les effets de la perméthrine chez le chat.
- à sensibiliser les vétérinaires à déclarer tout EI lors d'un traitement au Closamectin pour on solution bovins® et aux colliers Seresto®.
- à modifier le RCP de tous les médicaments hors lactation.
- à apporter des modifications d'AMM sur 6 médicaments (Canileish®, Coxevac®, Certifect®, Atopica®, Feligastryl®, Calmivet comprimés®)

## **PARTIE II : RECUEIL ET DECLARATION DE TOUS LES EI OBSERVES DANS UN SERVICE DONNE DE L'ENVT, SUR UNE PERIODE DONNEE : METHODE ET RESULTATS**

### **1. Matériel et Méthode :**

#### **1.1. Service de Dermatologie :**

Bénéficiant d'une observance plus aisée, la réalisation de cette thèse m'a paru plus faisable sur les animaux de compagnie : chiens et chats (NAC dans une moindre mesure).

La dermatologie représente aujourd'hui l'un des motifs de consultation le plus fréquent en cabinet libéral canin. C'est une médecine dont la thérapeutique s'est particulièrement diversifiée depuis quelques années et qui devient de plus en plus complexe. D'autre part, c'est une discipline qui nécessite un suivi régulier parfois long, s'étalant sur plusieurs mois, me permettant d'apprécier l'évolution d'un patient et donc d'assurer une meilleure observance d'éventuels EI.

C'est une discipline faisant appel à des traitements variés : topics, systémiques par voie orale ou par injection. Elle fait également appel à des associations et à des médicaments « réputés » pour leurs effets indésirables : Antiparasitaires externes, antibiotiques et anti-inflammatoires.

De par leur mode d'application et leur profil d'effets indésirables connus, nous avons supposé que les EI seraient nombreux et pour beaucoup d'entre eux facilement observables : de l'ordre des atteintes dermatologiques, gastro intestinales ou de l'état général.

Afin de réaliser ce travail, deux périodes de recueil de données ont été sélectionnées, lors de deux saisons différentes :

- du 14 Octobre au 16 Novembre 2013 soit 22 jours de consultations : 228 consultations.
- du 17 Février au 21 Mars 2014 soit 24 jours de consultations : 211 consultations

Nous nommerons respectivement ces deux périodes : période 1 et période 2.

#### **1.2. Choix des Evènements Indésirables :**

Mon rôle au cours de ces 2 périodes était de participer à toutes les consultations afin de déceler tout EI qui aurait eu lieu au cours d'un traitement quel qu'il soit. Pour cela, j'ai choisi de ne prendre en compte que les EI apparus entre la dernière visite chez un vétérinaire (physique ou téléphonique) et la visite en cours. Je suis parti du principe que dans le cas idéal, tout vétérinaire ayant connaissance de l'EI observé l'aurait préalablement déclaré avant mon intervention.

Afin de déceler ces EI, j'ai mis au point une trame principale de questions importantes à poser aux propriétaires et que j'ai suivies à chacune de mes interventions pour récolter un

maximum de données utiles. Cette trame est consultable à l'annexe III. Elle reprend essentiellement les questions nécessaires pour compléter une fiche de déclaration (annexe I).

Etant dans une structure universitaire, mon questionnaire intervenait, lorsque je le pouvais, après la pré-consultation effectuée par mes camarades. Lorsque deux consultations avaient lieu en même temps, je m'informais d'abord des antécédents de la consultation manquée auprès de mes camarades avant d'intervenir auprès du propriétaire. Lorsqu'il m'était impossible d'intervenir en cours de consultation ou de finir mon questionnaire durant ce laps de temps, je tentais de prendre le temps nécessaire lors de l'achat des médicaments à la pharmacie de l'école.

Tout EI déclarable a été recueilli sans tri de ma part. Même s'il arrive qu'en regard des antécédents, des événements et de notre connaissance du médicament, nous pouvions facilement écarter un traitement face à un EI observé, le travail d'imputabilité se fait à l'ANSES-ANMV ou au CPVL et j'ai donc considéré que le doute était toujours présent.

### 1.3. La forme de déclaration :

Nous l'avons vu plus haut, il existe 3 formes de déclarations : courrier, téléphone et télédéclaration. Pour harmoniser mon travail, je n'en ai utilisé qu'un. Le choix s'est tourné naturellement vers la télédéclaration. Ce travail ayant en partie pour but de fournir aux vétérinaires des moyens plus abordables de déclarer, ce mode de notification paraît idéal. En effet, il offre un certain nombre de caractéristiques a priori exploitables.

#### *Le plus moderne, accessible et rapide d'utilisation :*

L'informatique, et à plus forte raison internet, est dans l'air du temps. C'est un moyen ludique et simple d'avoir accès à tout ce que nous avons besoin. Avec l'avènement des smartphones, internet est aujourd'hui accessible partout, à n'importe quelle heure du jour et de la nuit ce qui n'est pas le cas des deux autres modes de déclaration.

#### *Le plus facilement et rapidement perfectible :*

Ce mode de déclaration repose sur un programme informatique qu'il suffit de changer pour en apporter des modifications. Ces modifications peuvent affecter le fond de la déclaration, mais aussi la forme afin d'en optimiser au maximum le temps du vétérinaire. C'est un moyen regroupant les principes du courrier et du téléphone : on garde une trace écrite complète via un système interactif de déclaration.

#### *Le plus complet et efficace :*

En principe, cette alternative doit s'avérer la plus complète et donc la plus efficace. Un document informatique peut sans cesse être complété. On peut y apporter un certain nombre de données, voire d'images (ce n'est pas le cas de la télédéclaration à ce jour).

#### 1.4. Déroulement de l'acquisition des données :

L'acquisition des données s'est déroulée en 3 temps distincts.

##### *Recueil d'informations :*

D'abord, le recueil d'information en consultation, permettant de mettre en évidence le nombre d'EI relevés chaque jour par rapport au nombre de consultations, leur type, le(s) type(s) de médicament(s) impliqué(s) et les difficultés à réunir toutes les informations nécessaires.

##### *Déclarations :*

Vient ensuite l'étape de déclaration des cas. Cette étape avait pour but de relever les incompréhensions, les difficultés à remplir les informations demandées, la valeur pratique de la méthode et sa rapidité d'utilisation. Pour cela, j'ai chronométré chacune de mes déclarations. Pour limiter les biais, je n'ai chronométré que le temps nécessaire au remplissage du questionnaire. Je préparais donc l'ensemble des documents dont j'avais besoin à l'avance :

- Questionnaire recueilli en consultation
- Dossier Clovis du patient
- DMV en ligne sur [www.lepointveterinaire.fr](http://www.lepointveterinaire.fr)
- Vidal en ligne sur [www.vidal.fr](http://www.vidal.fr)

Je reprenais la mesure et la déclaration à zéro lorsque je rencontrais un problème technique tel que coupure de connexion internet ou arrêt intempestif du logiciel clovis. Lorsqu'un médicament n'était pas répertorié dans la base de données du DMV, je recherchais son RCP grâce à l'outil de recherche Google. Cette recherche est incluse dans la mesure du temps de déclaration.

Ne sont pas inclus dans ces déclarations les cas d'EI relatifs aux antibiotiques à base de céfalexine lorsque ceux-ci rentraient dans le cadre du travail de thèse de l'une de mes camarades.

##### *La réception des données d'imputabilité :*

Chacune de mes déclarations a fait l'objet d'une notation d'imputabilité. Les conclusions relatives aux EI observées sont renvoyées au déclarant par courrier. Je recevais donc mes comptes rendus une à deux semaines après ma déclaration avec une reprise du cas et des explications en ce qui concerne la détermination du profil d'imputabilité de chaque médicament impliqué (exemple en annexe IV). Afin de réunir tous les résultats, nous utiliserons la même classification de médicaments que celle évoquée au 2.1.1. de la partie I de cette thèse.

## 2. Résultats :

### 2.1. Période 1 :

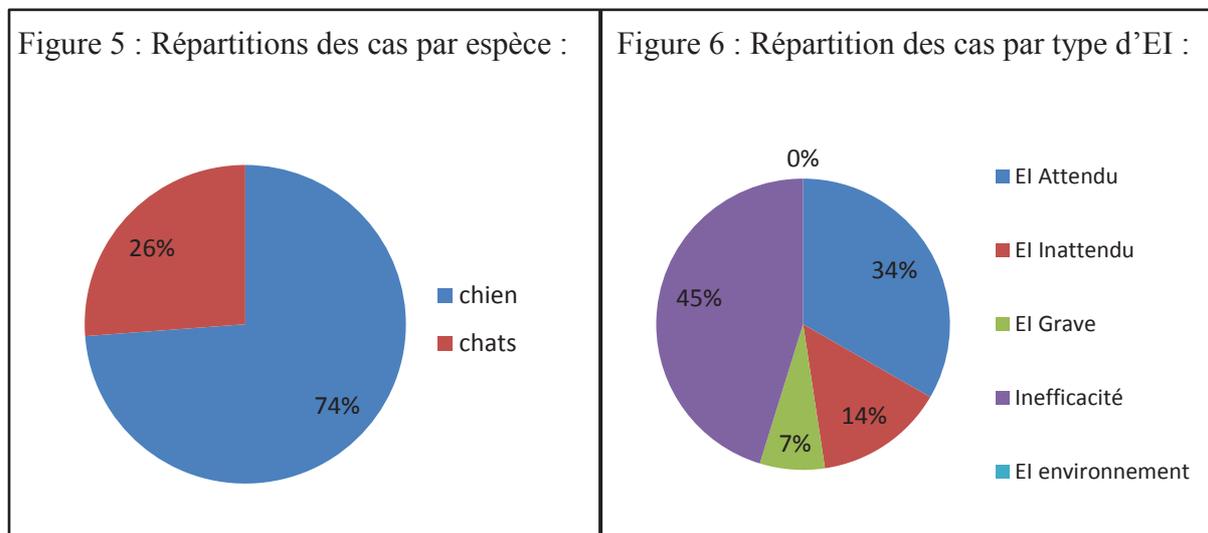
#### 2.1.1. Nombre et profils des EI recensés :

Lors de la période 1, 228 consultations sont comptabilisées : 146 chiens (64,1%), 79 chats (34,6%) et 3 NAC (1,3%). 52 EI sont recensés mais seulement 42 d'entre eux sont déclarés par manque d'informations pertinente sur 10 d'entre eux. Cela correspond donc à un EI observé dans 22,81% des consultations reçues et déclarables dans 18,42% des cas.

17 EI concernaient une éventuelle inefficacité de produits antiparasitaires externes et j'ai relevé 3 EI graves (Tableau V).

Tableau V : Types d'EI recensés lors de la période 1 :

Type d'EI	Chien	Chat	Total
Effet indésirable Attendu	10	4	14
Effet indésirable Inattendu	5	1	6
Effet indésirable Grave	3	0	3
Inefficacité	13	6	19
Effet indésirable sur l'environnement	0	0	0
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>11</b>	<b>42</b>



#### 2.1.2. Imputabilités :

En tout, ce sont 4 cas qui sont imputés N dans leur globalité (c'est-à-dire, pour tous les médicaments du traitement) et ne sont donc pas considérés comme effets indésirables. 2 des 3 EI graves en font partie. Le troisième étant imputé O pour les deux médicaments du

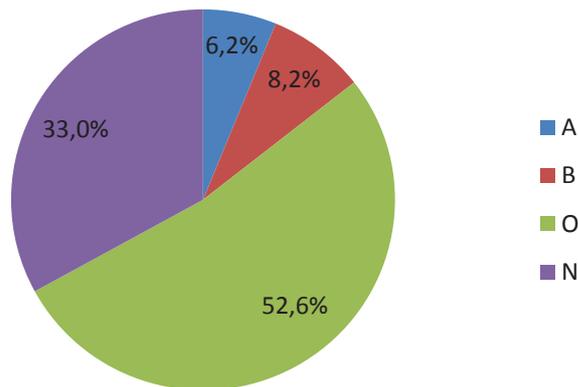
traitement. Ce cas relatait de crises convulsives lors d'un traitement au Frontline spray® et au Surolan®.

97 médicaments sont cités dans mes déclarations. 32 sont imputés N tandis que plus de 50% d'entre eux sont imputés O. 14 cas seulement sont recensés comme probables ou possibles.

Tableau VI : Tableau d'imputabilités de la période 1 :

Imputabilités	total	
A	6	
B	8	
O	51	dont 1 O1
N	32	

Figure 7 : Proportion des notations d'imputabilité de la période 1 :



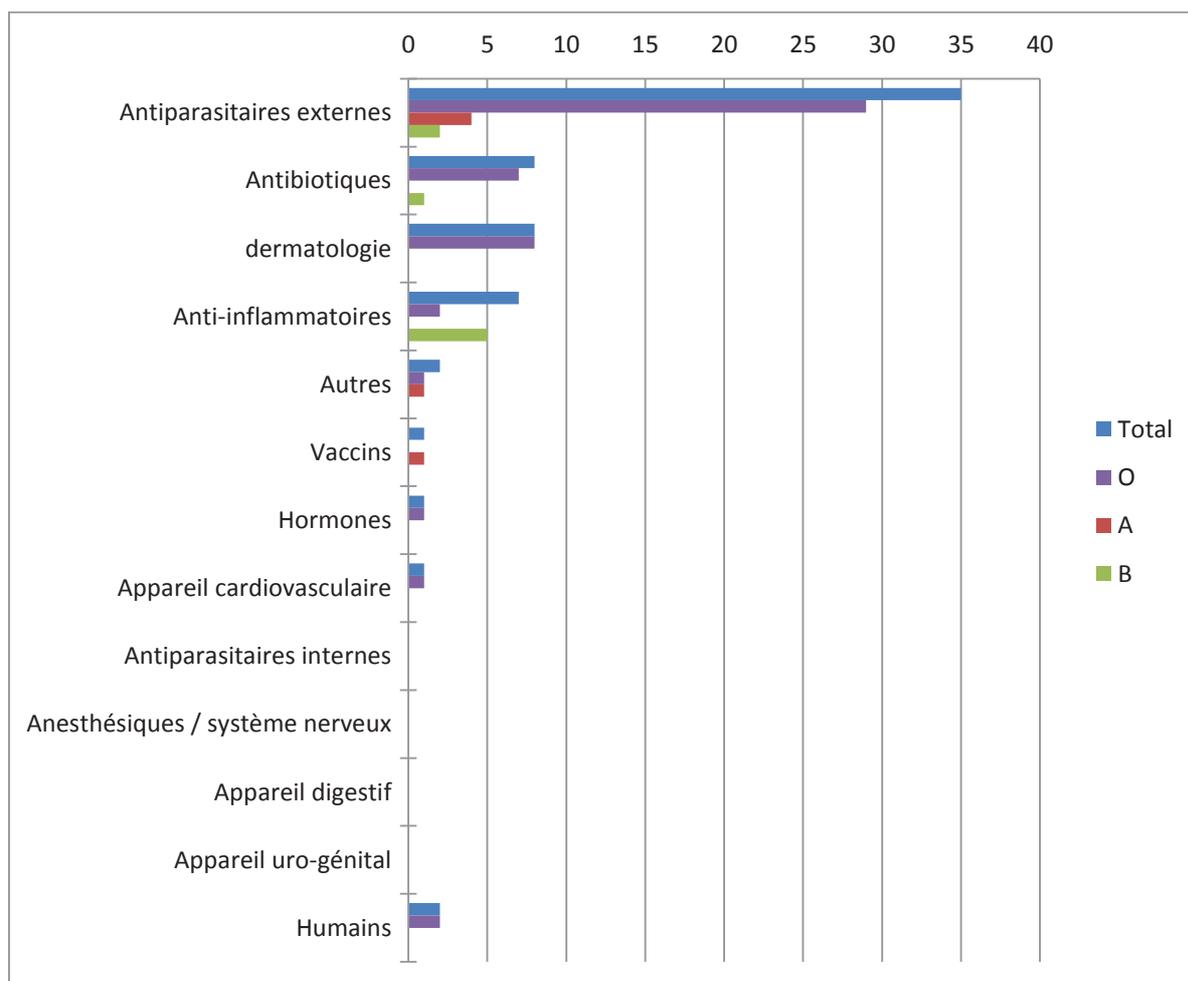
### 2.1.3. Résultats par classe thérapeutique :

Afin de ne considérer que les effets indésirables, j'ai décidé de retirer de ces valeurs tous les médicaments imputés N. Les antiparasitaires externes sont les plus cités, mais nous reviendrons sur ce point en discussion car ils sont le plus souvent impliqués dans des EI liés à une possible inefficacité du produit. Les antibiotiques sont les suivants puis les anti-inflammatoires systémiques comme locaux qui représentent la majorité des cas imputés B (tableau VII et figure 8).

Tableau VII : Profil des médicaments cités dans les EI lors de la période 1 :

Produit	A	B	O	Total
Antiparasitaires externes	4	2	29	35
Antiparasitaires internes	-	-	-	0
Antibiotiques	-	1	7	8
Anti-inflammatoires	-	5	2	7
Vaccins	1	-	-	1
Anesthésiques / système nerveux	-	-	-	0
Appareil digestif	-	-	-	0
Hormones	-	-	1	1
Appareil uro-génital	-	-	-	0
Appareil cardiovasculaire	-	-	1	1
dermatologie	-	-	8	8
Autres	1	-	1	2
Humains	-	-	2	2
total	6	8	51	65

Figure 8 : répartition des profils médicaments recensés lors d’EI en période 1 :



## 2.2. Période 2 :

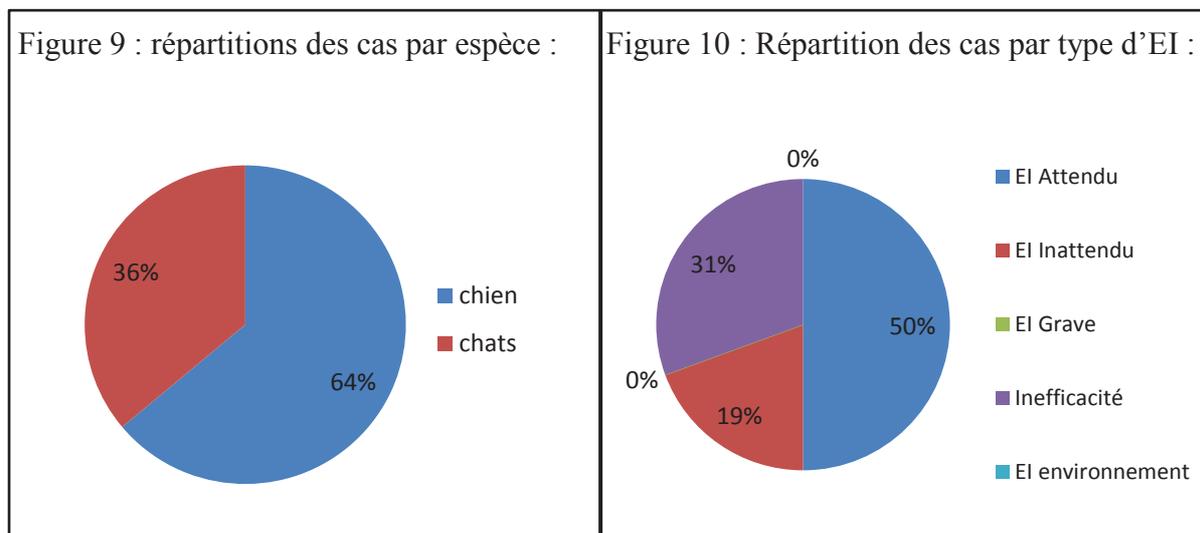
### 2.2.1. Nombre et profils des EI recensés :

Lors de la période 2, 211 consultations sont comptabilisées : 145 chiens (68,7%), 65 chats (30,8%) et 1 NAC (0,5%). 44 EI sont recensés mais seulement 36 d'entre eux sont déclarés par manque d'informations pertinente sur 8 d'entre eux. Cela correspond donc à un EI observé dans 20,85% des consultations reçues et déclarables dans 17,53% des cas.

Contrairement à la période 1, seulement 8 EI concernaient une éventuelle inefficacité de produits antiparasitaires externes et je n'ai pas relevé d'EI graves (Tableau VIII).

Tableau VIII : Types d'EI recensés lors de la période 2 :

Type d'EI	Chien	Chat	Total
Effet indésirable Attendu	11	7	18
Effet indésirable Inattendu	6	1	7
Effet indésirable Grave	0	0	0
Inefficacité	6	5	11
Effet indésirable sur l'environnement	0	0	0
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>13</b>	<b>36</b>



### 2.2.2. Imputabilités :

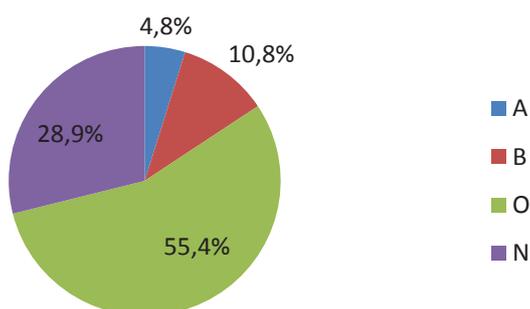
En tout, ce sont 4 cas qui sont imputés N dans leur globalité (c'est-à-dire, pour tous les médicaments du traitement) et ne sont donc pas considérés comme effets indésirables.

83 médicaments sont cités dans mes déclarations. 24 sont imputés N tandis qu'une nouvelle fois, plus de 50% d'entre eux sont imputés O. 13 cas seulement sont recensés comme probables ou possibles, 1 de moins qu'en période 1.

Tableau IX : Tableau d'imputabilités de la période 2 :

Imputabilités	total	
A	4	
B	9	
O	46	dont 7 O1
N	24	

Figure 11 : Proportion des notations d'imputabilité de la période 2 :



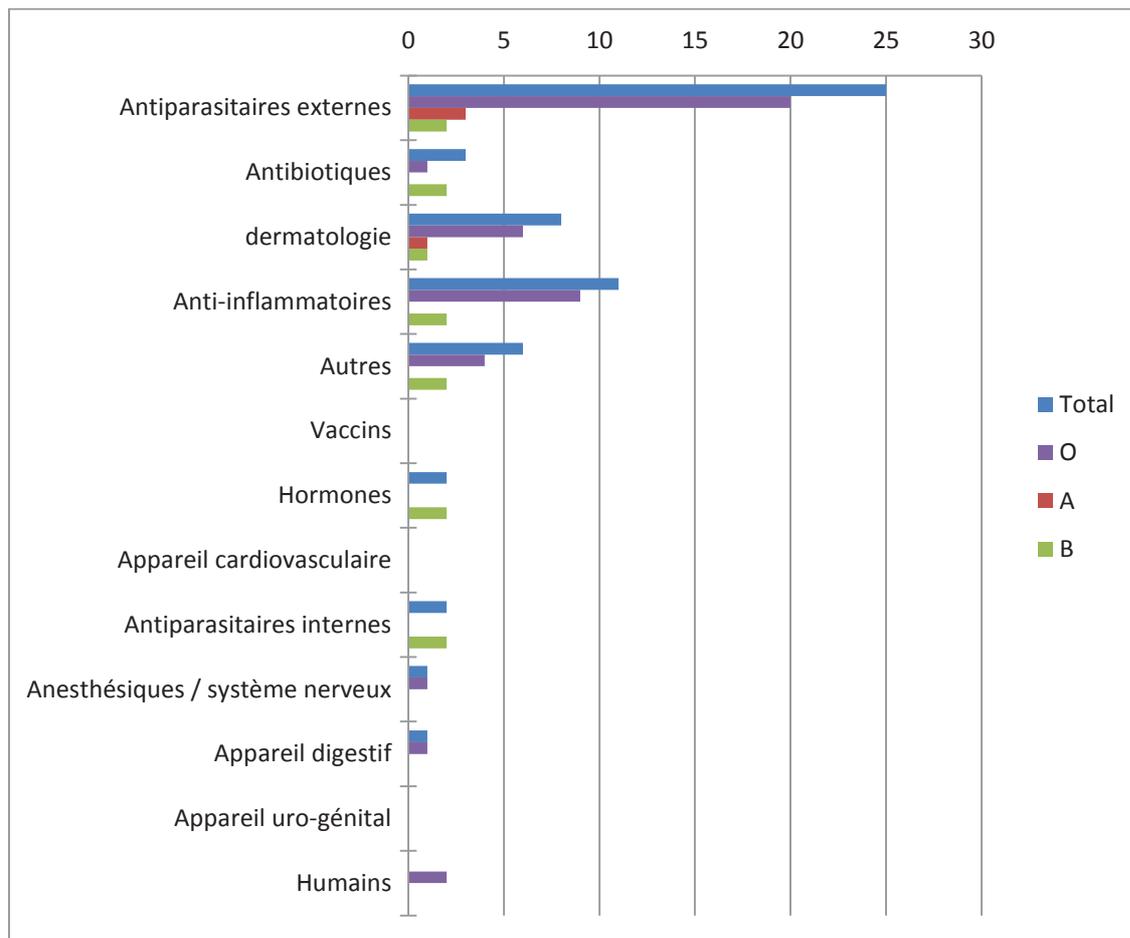
### 2.2.3. Résultats par classe thérapeutique :

Tout comme en période 1, j'ai retiré de ces valeurs tous les médicaments imputés N. La tendance observée en période 1 se confirme en période 2. Les antiparasitaires externes sont les plus cités. Les anti-inflammatoires systémiques comme locaux sont les suivants (Tableau X et figure 8).

Tableau X : Profil des médicaments cités dans les EI lors de la période 2 :

Produit	A	B	O	Total
<b>Antiparasitaires externes</b>	3	2	20	<b>25</b>
<b>Antiparasitaires internes</b>	-	-	2	<b>2</b>
<b>Antibiotiques</b>	-	2	1	<b>3</b>
<b>Anti-inflammatoires</b>	-	2	9	<b>11</b>
<b>Vaccins</b>	-	-	-	<b>0</b>
<b>Anesthésiques / système nerveux</b>	-	-	1	<b>1</b>
<b>Appareil digestif</b>	-	-	1	<b>1</b>
<b>Hormones</b>	-	-	-	<b>0</b>
<b>Appareil uro-génital</b>	-	-	-	<b>0</b>
<b>Appareil cardiovasculaire</b>	-	-	2	<b>2</b>
<b>dermatologie</b>	1	1	6	<b>8</b>
<b>Autres</b>	-	2	4	<b>6</b>
<b>Humains</b>	-	-	-	<b>0</b>
<b>total</b>	<b>4</b>	<b>9</b>	<b>46</b>	<b>59</b>

Figure 12 : Répartition des profils médicaments recensés lors d'EI en période 2 :



### 2.3. Indépendance entre les périodes et les différents facteurs observés :

#### *Indépendance avec le nombre d'EI observés :*

Un test du Khideux nous donne une valeur  $p$  de 0,645.  $p$ -value est donc supérieur à 0,05. Nous en concluons que la différence du nombre d'EI observée entre la période 1 et la période 2 n'est pas significative. Autrement dit, le nombre d'EI est indépendant de la période considérée.

Par type d'EI également, nous n'observons pas de différence significative entre la période 1 et la période 2. En ce qui concerne la proportion d'EI liés à une inefficacité des produits antiparasitaires externes, le  $p$ -value est de 0,085. La proportion d'effets indésirables attendus donne un  $p$ -value de 0,135 et la proportion d'effets indésirables inattendus donne 0,679 pour  $p$ -value.

#### *Indépendance avec l'espèce atteinte :*

De la même façon, le test de Khideux nous donne une valeur  $p$  de 0,34.  $p$ -value est donc supérieur à 0,05. Nous en déduisons que la différence de répartition des EI en termes

d'espèce entre la période 1 et la période 2 n'est pas significative. Autrement dit, la répartition des espèces sur lesquelles on observe des EI ne dépend pas de la période considérée.

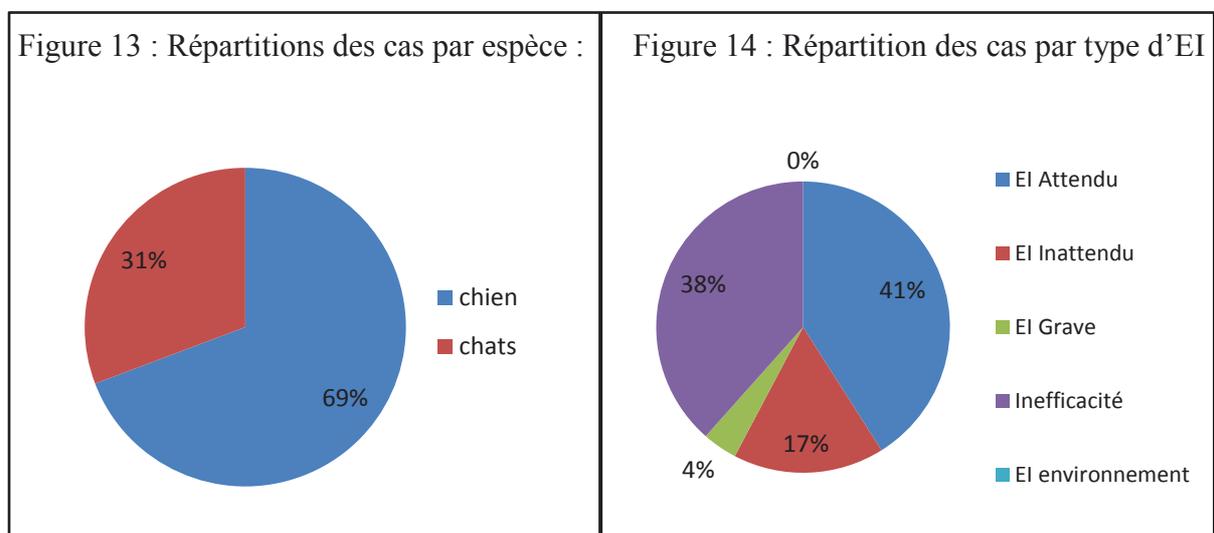
## 2.4. Bilan des deux périodes :

### 2.4.1. Bilan du nombre d'EI recensés :

Au total, j'ai donc observé 96 EI dont 78 ont pu être déclarés au système français de pharmacovigilance vétérinaire. Ces EI ont été recensés au cours d'un total de 439 déclarations, sur 46 jours. Au moins un EI est observé dans 21,87% de ces consultations pour un écart type de [18% ; 26%], déclarable dans 17,77% des cas.

Tableau XI : Bilan des types d'EI recensés :

Type d'EI	Chien	Chat	Total
Effet indésirable Attendu	21	11	32
Effet indésirable Inattendu	11	2	13
Effet indésirable Grave	3	0	3
Inefficacité	19	11	30
Effet indésirable sur l'environnement	0	0	0
<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>24</b>	<b>78</b>



### 2.4.2. Imputabilités :

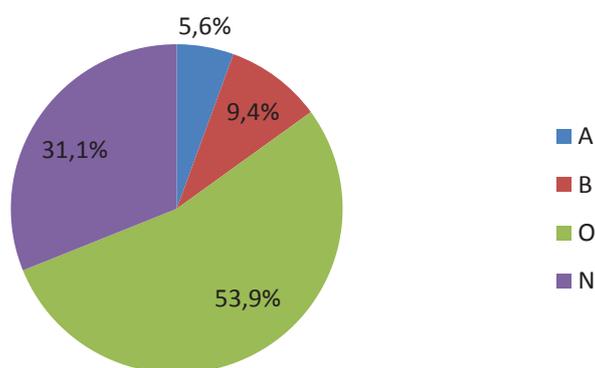
En tout, ce sont 8 cas qui sont imputés N dans leur globalité (c'est-à-dire, pour tous les médicaments du traitement) et ne sont donc pas considérés comme effets indésirables.

180 médicaments sont cités dans mes déclarations. 56 sont imputés N tandis que plus de 50% d'entre eux sont imputés O. 27 cas seulement sont recensés comme probables ou possibles.

Tableau XII : Bilan d'imputabilités :

Imputabilités	total	
A	10	
B	17	
O	97	dont 8 O1
N	56	

Figure 15 : Bilan proportion des notations d'imputabilité :



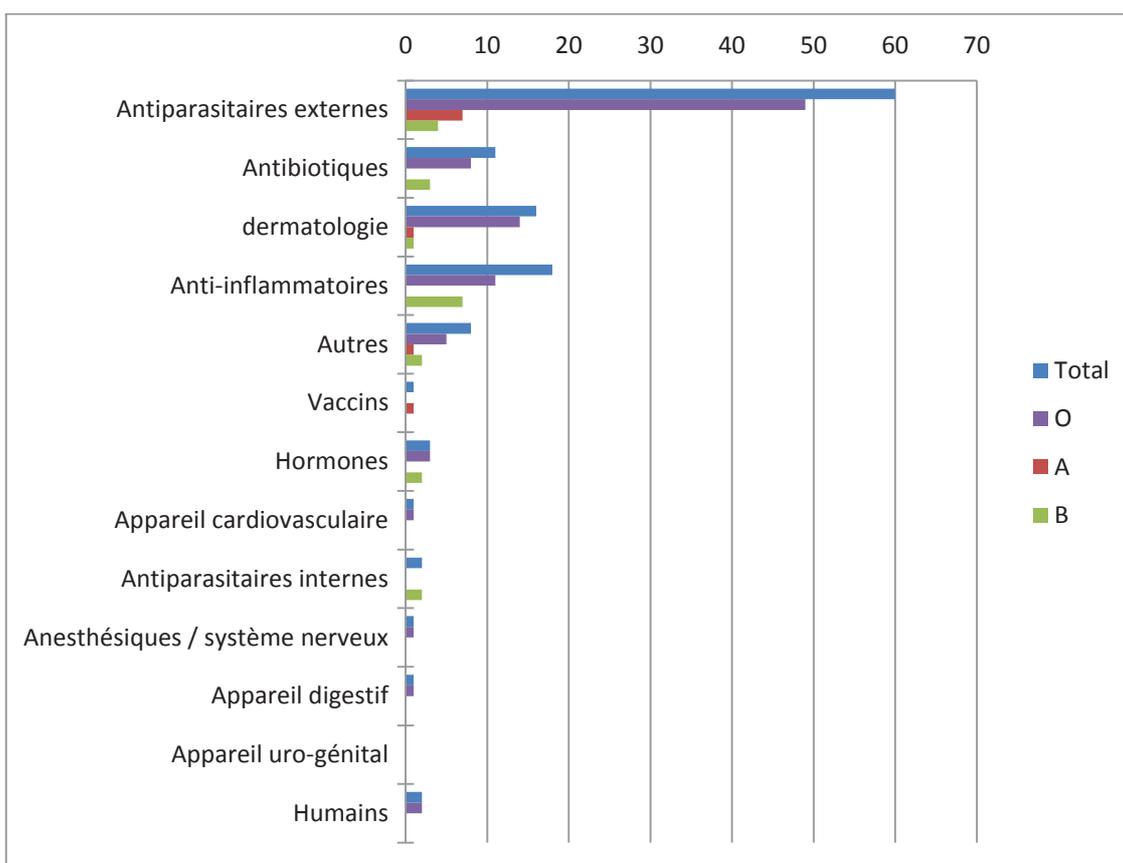
#### 2.4.3. Résultats par classe thérapeutique :

J'ai donc retiré de ces valeurs tous les médicaments imputés N. Les antiparasitaires externes sont les plus cités. Les anti-inflammatoires systémiques comme locaux sont les suivants (Tableau XIII et figure 16).

Tableau XIII : Bilan du profil des médicaments cités dans les EI :

Produit	A	B	O	Total
Antiparasitaires externes	7	4	49	<b>60</b>
Antiparasitaires internes	-	-	2	<b>2</b>
Antibiotiques	-	3	8	<b>11</b>
Anti-inflammatoires	-	7	11	<b>18</b>
Vaccins	1	-	-	<b>1</b>
Anesthésiques / système nerveux	-	-	1	<b>1</b>
Appareil digestif	-	-	1	<b>1</b>
Hormones	-	-	1	<b>1</b>
Appareil uro-génital	-	-	-	<b>0</b>
Appareil cardiovasculaire	-	-	3	<b>3</b>
dermatologie	1	1	14	<b>16</b>
Autres	1	2	5	<b>8</b>
Humains	-	-	2	<b>2</b>
<b>total</b>	<b>10</b>	<b>17</b>	<b>97</b>	<b>124</b>

Figure 16 : Bilan de la répartition des profils médicaments recensés lors d’EI :

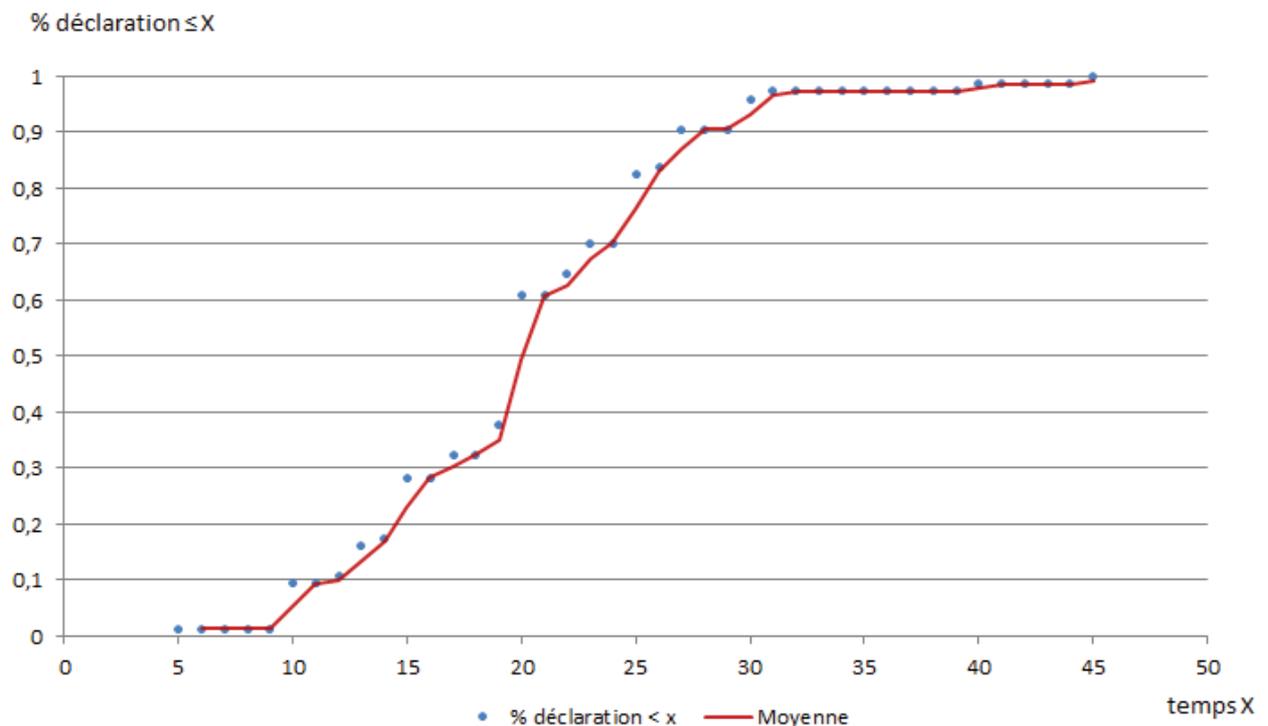


#### 2.4.4. Temps de déclaration :

En moyenne, une déclaration m’a pris 20 minutes pour un écart type de 7 minutes. Cette moyenne correspond à la médiane. Les valeurs s’échelonnent entre 5 et 45 minutes. J’ai observé les valeurs les plus hautes lors de mes premières déclarations, les valeurs les plus courtes lors de certains cas rares impliquant un seul médicament : en général, des suspicions de manque d’efficacité de produits antiparasitaires externes. Les temps situés en dessous de cette médiane impliquaient en moyenne 2 médicaments. Quant aux temps supérieurs à cette médiane, ils impliquaient en moyenne 2,8 médicaments.

Ci-dessous, un graphique plus explicite indiquant le pourcentage du nombre de déclaration pour lequel mon temps de notification est inférieur ou égale à X. L’inflexion de la courbe est bien visible entre 20 et 25 minutes indiquant que la grande majorité des déclarations se situent dans cet intervalle. Au contraire, au-delà de 30 minutes, la courbe devient horizontale, très peu de déclarations ont dépassé ce temps-là.

Figure 17 : Pourcentage de notification dont le temps de déclaration est inférieur ou égal à X :



#### 2.4.5. Les difficultés rencontrées :

Comme nous l'avons constaté, certains EI observés n'ont pas pu être déclarés. Au cours des 2 périodes, j'ai rencontré un certain nombre de difficultés à réunir les informations nécessaires ou tout simplement à déclarer des cas d'EI. Ces difficultés sont essentiellement de deux ordres : d'une part les informations données par le propriétaire, d'autre part, la mise en pratique dudit système.

##### *L'étape de récolte d'informations face au propriétaire :*

Plusieurs facteurs m'ont empêché de récupérer toutes les informations nécessaires à la description exhaustive des cas, ou même parfois, simplement partielle. En tête de liste, le lot et la date de péremption des médicaments incriminés puisque les propriétaires ne reviennent pas avec les boîtes de médicaments du traitement en cours ou du dernier traitement. Vient ensuite toutes les précisions temporelles : naturellement, les propriétaires donnent le médicament durant une certaine période sans avoir conscience des dates, des moments de la journée qui peuvent varier ou encore de la durée séparant l'administration d'un médicament et l'apparition d'un EI. Il est d'autant plus difficile pour eux de dater un EI d'apparition progressive. De la même façon, lorsque l'animal vit à l'extérieur, les propriétaires ne sont pas en mesure de nous rapporter les phénomènes aigus, passagers ou ponctuels apparus chez leur animal.

Dans une moindre mesure viennent ensuite les oublis quant à l'appellation précise des médicaments du traitement. Ces derniers sont faciles à retrouver lorsque le traitement a été prescrit à l'école grâce au logiciel Clovis, mais ce n'est pas possible lorsque le propriétaire se

présente sans les ordonnances antérieures provenant d'une autre structure ou parfois, de sa propre initiative. Il devient alors nécessaire de croire le propriétaire hésitant entre le Frontline® et le Frontline combo® par exemple. Une autre tendance vient de ce que ce ne sont pas toujours les propriétaires de l'animal qui viennent en consultation ou plus fréquemment que la personne présente n'est pas la plus au courant de la situation de son animal. C'est ainsi qu'à plusieurs reprises, le client me propose d'appeler son conjoint ou un membre de la famille, plus apte à m'apporter des réponses.

Enfin, les derniers points de difficulté notés vis-à-vis de l'interaction entre propriétaire et vétérinaire résident dans la mémoire sélective des propriétaires et dans leur compréhension des questions posées par les étudiants et moi-même. En effet, les effets indésirables les plus courants sont déjà listés avant mon intervention, en pré-consultation par mes collègues étudiants de 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> année. Cependant, en reposant les mêmes questions de façon plus précise et insistante, les propriétaires se sont rappelés d'EI qu'ils n'avaient pas signalé à mes collègues. Parfois, ils ne croient pas nécessaire de tenir les élèves au courant d'un EI puisque rien d'alarmant n'est constaté et que ce n'est probablement pas dû au traitement selon leur jugement.

#### *L'étape de mise en pratique du système :*

Evidemment, la télédéclaration dépend d'une connexion stable à internet, ce qui n'a pas toujours été mon cas. C'est malgré tout un détail qui compte lorsque la déclaration en elle-même dure environ 20 minutes et qu'il faut s'y reprendre à plusieurs fois. C'est cependant un problème logistique dépendant du déclarant.

Plus spécifique au système de télédéclaration, ce sont les champs à compléter qui m'ont parfois causé quelques interrogations. Lors de plusieurs déclarations consécutives dans la même journée, les champs remplis sont gardés en mémoire permettant ainsi de ne pas re-remplir les informations que je qualifierai « de base » tel que la première partie concernant le déclarant. Ces informations ne changent pas. Cependant, aucun système d'enregistrement n'est mis en place afin de garder ces informations d'un jour à l'autre. Il faut alors compléter systématiquement les champs relatifs au déclarant, ce qui peut être perçu comme une perte de temps alors que la durée moyenne de travail des vétérinaires se situe entre 40 et 50 heures par semaine hors travaux annexes liés à la gestion [37] [38].

Il subsiste ensuite quelques incohérences. Il nous est demandé combien d'individus ont été touchés par l'EI. Cependant, il ne faudra en détailler qu'un seul puisqu'il n'est pas possible de présenter les deux (ou plus) individus concernés. Ou bien il faudra faire une seconde déclaration. Pourtant, c'est une information importante puisque les données sont différentes selon qu'il s'agit de plusieurs individus de la même espèce, du même âge, du même sexe (etc.) ou pas. Comment interpréter ensuite les champs suivants : « y a-t-il eu administration ultérieure » ou « durée du traitement » lorsqu'il s'agit de traitement au très long cours tels que les antiparasitaires ? Dans ces cas-là, j'ai pris le parti de considérer la date de première administration de l'antiparasitaire et de les noter comme des traitements « à vie ». Une autre possibilité aurait été de considérer la dernière date d'administration de l'antiparasitaire et d'en noter sa durée d'action.

Un code nous est donné à la fin de notre déclaration afin de la corriger. En parallèle, un mail nous est envoyé avec le contenu que l'on a envoyé. Le problème vient du fait que ce

code n'est pas envoyé avec le contenu du mail reçu après la déclaration forçant le déclarant à noter ce code sur un document séparé de la déclaration. Il est donc effectivement possible de corriger sa déclaration, mais la compléter une fois que celle-ci a été traitée devient impossible. Elle sera alors traitée soit comme la même déclaration et donc, non prise en compte, soit comme une nouvelle déclaration. Pourtant, l'évolution d'un cas est intéressante et peut se dérouler sur plusieurs mois.

Enfin, le compte rendu de l'ANSES-ANMV est envoyé par courrier. Je les ai reçus entre 2 semaines et 1 mois après mes déclarations. Difficile pour un vétérinaire en exercice de donner des réponses concrètes rapidement aux propriétaires dans ce cas.

# **PARTIE III : REFLEXION SUR UNE AMELIORATION DES MODALITES DE TELEDECLARATION, D'ENSEIGNEMENT DANS LES ENV ET DISCUSSION**

## **1. Promouvoir la Pharmacovigilance dans la profession :**

### 1.1. Le rôle des ENV :

#### 1.1.1. L'exemple de l'ENVT :

A ce jour, l'enseignement dispensé à l'ENVT ne forme les vétérinaires à la pharmacovigilance que lors de la première année au travers d'un cours d'une demi-heure. Au cours de cette intervention s'inscrivant dans l'introduction à la pharmacie vétérinaire, les notions les plus importantes sont abordées : l'obligation de déclaration, les notions d'effets indésirables et le fonctionnement global du système [39]. Ce concept de pharmacovigilance est abordé lors d'une année durant laquelle les étudiants n'ont pas encore de notions de droits et de devoirs et ne saisissent pas l'importance d'un tel système puisque pour la plupart d'entre eux, ils n'ont encore pas été confrontés à la médecine, à la pharmacie et à leurs conséquences. De plus, ce cours ne sera jamais mis en pratique au cours de la scolarité. Seulement rappelé à l'occasion de quelques rares exercices de pharmacologie, les élèves en clinique ne l'abordent plus.

#### 1.1.2. Revoir la place de la pharmacovigilance dans le cursus :

Il me semble prématuré d'aborder la pharmacovigilance si tôt dans le cursus sans plus y faire référence (ou très peu) par la suite. Pour avoir posé la question à une soixantaine de mes camarades de 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> année, tous se souvenaient vaguement de ce qu'était la pharmacovigilance, mais aucun d'entre eux ne savait tout ce qu'il fallait déclarer, et surtout, comment le faire. Il serait alors plus intéressant de réaliser ce cours lors de la 3<sup>ème</sup>, voire de la 4<sup>ème</sup> année, parallèlement à leurs premières manipulations de médicaments et à leurs premières pré-consultations.

En effet, cela permettrait une meilleure prise de conscience des élèves lors de leur prise de commémoratifs et de sortir des effets iatrogènes visibles courants : PuPd, vomissement et diarrhée. Ce que nous apprend la pharmacovigilance, c'est également que nous ne connaissons pas tous les effets d'un médicament de sorte que l'hypothèse iatrogène lors des diagnostics différentiels ne doit pas être écartée prématurément.

### 1.1.3. La mise en pratique en clinique :

Depuis le début de la mise en service de la pharmacovigilance vétérinaire, 103 cas provenant de l'ENVV ont été enregistrés dans la base de données de l'ANSES-ANMV (source : ANES-ANMV, 2014). Parmi ces 103 cas, 75 provenaient de mon étude. Pourtant, ces 75 cas ne sont issus que des consultations du service de dermatologie sur une période de 10 semaines. Au contraire, les 28 autres cas sont issus de l'ensemble des consultations reçues à l'ENVV entre 2002 et 2014. Cela correspond donc à tous les services de la clinique des animaux de compagnie (ophtalmologie, médecine générale, médecine préventive, médecine interne, reproduction, anesthésie/chirurgie, urgence), mais aussi la clinique des animaux de production, la clinique équine et enfin, la clinique NAC. Au cours de ces 12 années, ce sont 207433 consultations qui sont recensées par le logiciel Clovis (entre le 01/01/2002 et le 01/08/2014). En retirant les 439 consultations auxquelles j'ai assisté pour ce travail, il y a eu 28 déclarations sur 206994 consultations à l'ENVV. Naturellement, un test exact de Fisher (le test du Khi-deux est impossible ici car les effectifs théoriques sont inférieurs à 5) permet de mettre en évidence une différence significative entre le nombre de cas déclarés sur 12 ans à l'ENVV et le nombre de cas que j'ai déclaré durant ces 10 semaines de recueil (le *p-value* vaut  $1,48.10^{-173}$ . Une valeur nettement inférieure à 0,05). Nous pouvons donc affirmer qu'il y a une sous déclaration majeure au sein de l'ENVV.

Les ENV sont d'importants centres hospitaliers qui brassent un nombre considérable de consultations. Elles représentent un allié de taille dans ce système. Y faire participer les élèves effectuant leurs rotations cliniques pourrait être bénéfique à la fois à l'ANSES-ANMV grâce à une remontée constante et conséquente d'informations, mais aussi aux futurs vétérinaires.

Nous pouvons imaginer pour cela différentes solutions, allant de la plus simple à mettre en place, à la plus complexe.

## 1.2. Eduquer les étudiants

### 1.2.1. La sensibilisation par poster dans les salles de consultation :

Le poster est un moyen pratique et simple de faire un rappel quasi constant aux étudiants en rotations clinique. Le but de cette démarche s'arrête simplement au rappel des termes les plus importants et de la conduite à tenir lors de l'observation d'un évènement indésirable.

Un exemple de poster est présenté à l'annexe V.

### 1.2.2. La sensibilisation par mots clés :

Dans le même but de sensibilisation et de familiarisation avec l'existence de ce système de déclaration, nous pouvons amener les étudiants à relever les évènements

indésirables et à prendre conscience de leur probable existence par la mise en place de mots clés dans le logiciel de suivi des patients. De plus, pour chaque consultation, les élèves sont guidés par une feuille de consultation standardisée par service à laquelle il conviendrait d'ajouter une notion « pharmacovigilance » à cocher ou à compléter par exemple lors de la pré-consultation (l'annexe VI).

A l'ENVT, le logiciel utilisé est CLOVIS. Ce logiciel de suivi de patientèle autorise la sélection de mots clés pré existants pour caractériser une consultation ou un acte. Ainsi, il est possible de retrouver l'ensemble des actes et consultations dans lesquels le mot clé recherché a été enregistré.

L'objectif ici serait donc d'accorder aux étudiants de 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> année les droits informatiques nécessaires quant à l'enregistrement du mot clé « pharmacovigilance » (à minima) à la fin d'une consultation. Nous pouvons envisager également d'ajouter des mots clés tels que « Effet indésirable attendu / inattendu, Effet indésirable grave, Effet indésirable sur l'homme, Manque d'efficacité » etc.

A l'heure actuelle, ces mots clés n'existent pas dans la base du logiciel. Or, cette méthode présente un double intérêt : sensibiliser les étudiants à l'existence des EI et de la pharmacovigilance d'une part, mais aussi créer une base de données interne à l'école permettant de suivre le nombre d'EI et leur nature.

### 1.2.3. La mise en pratique par la déclaration d'un cas :

L'évaluation des étudiants de 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> année à l'ENVT se fait en partie grâce à la présentation de cas cliniques emmenant les élèves à s'interroger, approfondir les connaissances, s'informer et avoir un regard critique sur les pathologies rencontrées et les pratiques utilisées.

Afin de faire participer à la fois l'école et les élèves à la déclaration d'un nombre croissant de cas, nous pourrions faire déclarer un cas par an et par élève en rotation clinique sous la responsabilité du consultant. Ainsi, ils pourront expérimenter directement la télédéclaration tout en complétant la base de données de l'ANSES-ANMV.

Dans cette optique, le retour par mail de la déclaration s'avère pratique puisqu'il peut être envoyé directement au professeur responsable du cas observé. Le compte rendu final pourrait ensuite être envoyé par mail à l'élève et au professeur responsable. Ce dernier complète donc sa connaissance sur son arsenal thérapeutique par le biais de cette méthode simple à mettre en place et peu contraignante.

### 1.2.4. La mise en pratique par un système de rotations clinique :

Enfin, la solution la plus aboutie consiste, à mon sens, à mettre en place au sein de l'ENVT (et des autres ENV), un système de rotation clinique durant laquelle les élèves déclarent l'ensemble des EI rencontrés à l'école dans la semaine. Cette rotation aurait l'avantage de donner un aperçu du nombre d'EI qu'il existe aux étudiants, mais aussi et avant tout de leur faire travailler la pharmacologie par l'abord des molécules et des multiples

formulations présentes sur le marché ainsi que par l'intermédiaire de l'élaboration d'une présentation orale.

#### *Organisation de la rotation :*

Il existe un système de rotation externes/internes pour les élèves de médecine et de pharmacie au CRPV de Toulouse sous la direction du Professeur Montastruc<sup>10</sup>. Ce CRPV représente le plus important des CRPV, tant en termes d'effectifs de personnel que de surface géographique couverte. Les observations provenant du CHU de Toulouse sont collectées par les internes/externes et celles provenant des établissements de santé périphériques par les ARCs. Les observations d'effets indésirables médicamenteux sont traitées par les externes et internes avant d'être validées par les praticiens seniors (médecins et pharmaciens) qui assurent par la suite un retour de l'information auprès des déclarants. Par la suite, toutes les observations d'effets indésirables médicamenteux sont saisies dans la BNPV. Des astreintes téléphoniques sont assurées par les internes pour répondre aux questions des professionnels de santé concernant les médicaments (effets indésirables, interactions, contre-indications...). Leur travail conduit à un compte rendu type (exemple annexe VII). Chaque recherche bibliographique est enfin validée par un praticien (médecin ou pharmacien) du CRPV.

Sans pour autant créer un centre aussi développé que celui de Toulouse, nous pouvons prendre exemple sur cette organisation qui fait participer des étudiants au système de pharmacovigilance. Les étudiants de 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> année seraient donc présents à la clinique afin de déclarer les EI mis en évidence dans les différents services. Cela suppose naturellement l'implication de ces dits services pour rechercher au mieux les EI et compléter au maximum les dossiers des patients. De la même manière qu'au CRPV de Toulouse, une astreinte téléphonique tenue par les élèves de dernière année et les internes pourrait alors être mise en place afin de répondre aux questions des vétérinaires de la région Midi-Pyrénées, voire même du grand sud-ouest, à l'image d'un CPV.

#### *Une présentation orale :*

Les EI ont cela d'intéressant qu'ils sont dépendants de nombreux paramètres dont deux principaux : la pharmacocinétique et la pharmacodynamie. Cette présentation sera donc pour les étudiants l'occasion de travailler la pharmacologie sur un cas clinique afin de comprendre la survenue d'un EI. L'élève pourra alors conclure quant à une éventuelle imputabilité qu'il confrontera à la notation donnée par l'ANSES-ANMV. Toutes les disciplines de base abordées en première année sont nécessaires et revues à cette occasion : physiologie, immunologie, biochimie, histologie et bien évidemment pharmacologie.

---

<sup>10</sup> L'équipe médicale du CRPV Midi-Pyrénées est constituée d'un directeur (le Professeur Jean-Louis Montastruc), de deux Praticiens Hospitaliers, de quatre Praticiens attachés, d'un Maître de Conférence des Université-Praticien Hospitalier à mi-temps pour l'unité médicaments et grossesse, d'internes et d'externes en pharmacie et en médecine (habituellement au total de 15) et de deux Attachés de Recherche Clinique (ARCs). Il y a également deux secrétaires à temps plein affectées notamment à la saisie des observations dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV).

### 1.3. Eduquer les professionnels :

Le système de pharmacovigilance repose sur le principe de la déclaration dite spontanée. Cependant, cela ne signifie pas qu'il ne peut pas être employé de moyen de sensibilisation et de démarchage dans les cliniques privées pour encourager les notifications à l'ANSES-ANMV. En cela, cet organisme a donc un rôle d'information auprès de la profession et peut se montrer actif dans la récupération de données.

Certaines démarches sont d'ores et déjà entreprises et nous y reviendrons dans la partie suivante. En termes d'information aux professionnels, comme pour les étudiants, la diffusion de documents de rappel types dépliants, posters ou lettres informatives seraient alors largement répandues dans les cliniques privées. Les définitions et les modalités de déclaration peuvent y être indiquées, mais également les liens vers les différentes sections du site internet de l'ANSES-ANMV, permettant ainsi de retrouver aisément tous les comptes rendus mensuels et annuels de pharmacovigilance donnant conscience de l'importance de la notification spontanée mais servant également de signaux d'alertes. En effet, suite à la lecture d'un compte rendu sur une spécialité utilisée régulièrement par un vétérinaire, celui-ci sera en principe plus attentif à l'éventuelle survenue d'un EI.

Ce dernier principe constitue le fondement d'une nouvelle action mise en œuvre par l'ANSES-ANMV et que nous allons développer dans la sous partie suivante : le réseau de vétérinaires sentinelles.

## **2. Actions entreprises par l'ANSES-ANMV dans le but de récolter plus de déclarations :**

### 2.1. La refonte du site de télédéclaration :

En soi, le système de télédéclaration est un moyen simple et efficace de notifier un cas. Mais nous avons vu que celui-ci n'était pas optimisé pour la pratique des animaux de compagnie. Il a été créé dans le but de déclarer les cas relatifs à la campagne de vaccination FCO et s'oriente donc vers la déclaration d'un EI plutôt sporadique dans un cheptel à la suite d'un traitement administré à date et heure précise, à court ou moyen terme.

Les responsables de la section pharmacovigilance à l'ANSES-ANMV en ont conscience et réfléchissent donc activement à une refonte de la page de télédéclaration afin d'optimiser le temps du vétérinaire. En cela, le retour d'expérience des différentes thèses traitant de pharmacovigilance leur sera précieux. Ici, je proposerai donc ma vision d'une fiche de télédéclaration optimisée à la pratique des animaux de compagnie et utilisant des menus déroulants (Annexe VIII).

#### *Informations relatives au déclarant :*

La mise en place d'un système de *login* afin de ne pas entrer sans cesse ses informations personnelles lors de la notification est un moyen facile de gagner du temps sur la déclaration. Une section inscription peut être envisagée, dans laquelle la première section de la forme actuelle de télédéclaration pourra être enregistrée et modifiée au besoin (lors de

changement d'adresse par exemple). Un moyen d'identification par numéro d'ordre est également une solution envisageable et permettrait de filtrer les déclarants (Annexe VIII-1).

Dans les deux cas, un login ou un numéro serait attribué à chaque école, permettant ainsi à l'ANSES-ANMV de mieux identifier les cas provenant des ENV.

#### *Cadre relatif aux patients :*

Même s'il nous est demandé combien d'individus sont touchés par l'EI, nous avons vu qu'il n'est pas possible de détailler chacun d'entre eux en une seule déclaration. Le but ici serait donc d'avoir la possibilité de le faire en ouvrant un cadre supplémentaire par animal touché (Annexe VIII-2).

#### *Cadre relatif aux médicaments :*

Certaines des données demandées dans ce cadre ne sont pas nécessaires et forcent le vétérinaire à fouiller sur le DMV. Un système de menu déroulant avec une base de donnée complète ou quasi complète sur les médicaments vétérinaires permettrait de remplir automatiquement ces champs relatifs notamment au laboratoire, la formulation, le numéro d'AMM. Ici aussi, un système d'ajout de champs grâce à un simple bouton « + » permettrait de compléter au mieux le traitement lors des déclarations (Annexe VIII-3).

#### *Cadre relatif à l'historique de l'évènement :*

Les cas décrits sont parfois complexes et peuvent contenir de nombreux résultats d'analyses. L'ajout d'une section « pièce jointe » éviterait au vétérinaire déclarant de recopier ces résultats d'analyse et/ou d'envoyer des images afin de compléter au mieux le cas. C'est aussi un geste qu'il fera plus volontiers s'il ne doit pas tout recopier. Pour certains logiciels, le dossier complet de l'animal peut être envoyé en un clic ce qui permet de ne laisser échapper aucun détail quant aux antécédents de l'animal et éventuelles interactions (Annexe VIII-4).

## 2.2. La création d'une application smartphone :

A l'heure actuelle, les applications mobiles sont très prisées de la population et des professionnels grâce à leur facilité d'utilisation et leur connectivité. Certains logiciels de suivi de patients ont déjà proposé leur application mobile afin d'avoir accès partout au dossier médical du patient (très pratique lors de déplacements à domicile). C'est pourquoi une application accessible partout et à tout moment serait intéressante. Le cas se complète pendant la consultation ou à la fin suivant l'optimisation du processus et permet d'avoir un accès direct aux questions à poser au propriétaire.

La forme de déclaration décrite précédemment pourrait éventuellement être transposable à une telle application.

### 2.3. Faire la promotion de l'ANSES-ANMV et de ses devoirs :

Depuis le rapport de l'IGAS de 2011-2012, l'ANSES-ANMV envisage d'intervenir régulièrement dans les ENV, les écoles d'agronomie et les divers congrès organisés par la profession (GTV, AFVAC). C'est une décision de taille car cet organisme public n'a jamais eu pour vocation de promouvoir son action par le biais d'une sorte de publicité même à but non lucrative.

Dans un futur très proche, nous pourrons donc compter une section « pharmacovigilance » dans le planning des congrès AFVAC et GTV dans laquelle seront abordé l'intérêt de la pharmacovigilance, les définitions de bases, les modalités de déclaration et les comptes rendus annuels ou trimestriels de l'ANSES-ANMV sur les déclarations. Ainsi, les vétérinaires trouveront un double intérêt à la démarche et seront mis au courant des médicaments sous surveillance et des actions entreprises au cours de l'année ou du trimestre avant même que le rapport de pharmacovigilance ne soit publié avec les détails supplémentaires que nous lui connaissons.

### 2.4. Démarchage d'étudiants :

Comme nous l'avons déjà précisé précédemment, cette thèse s'inclue dans un désir de l'ANSES-ANMV d'améliorer son système de pharmacovigilance. Cette année, seulement 2 thèses vétérinaires sont officiellement réalisées : celle-ci et celle de ma collègue relevant sur une période donnée les EI rencontrés lors d'utilisation de la céfalexine. Ces deux thèses marquent le départ de cette initiative et à l'avenir, l'expérience de ma collègue sera renouvelée sur d'autres molécules ou dans d'autres services de l'école.

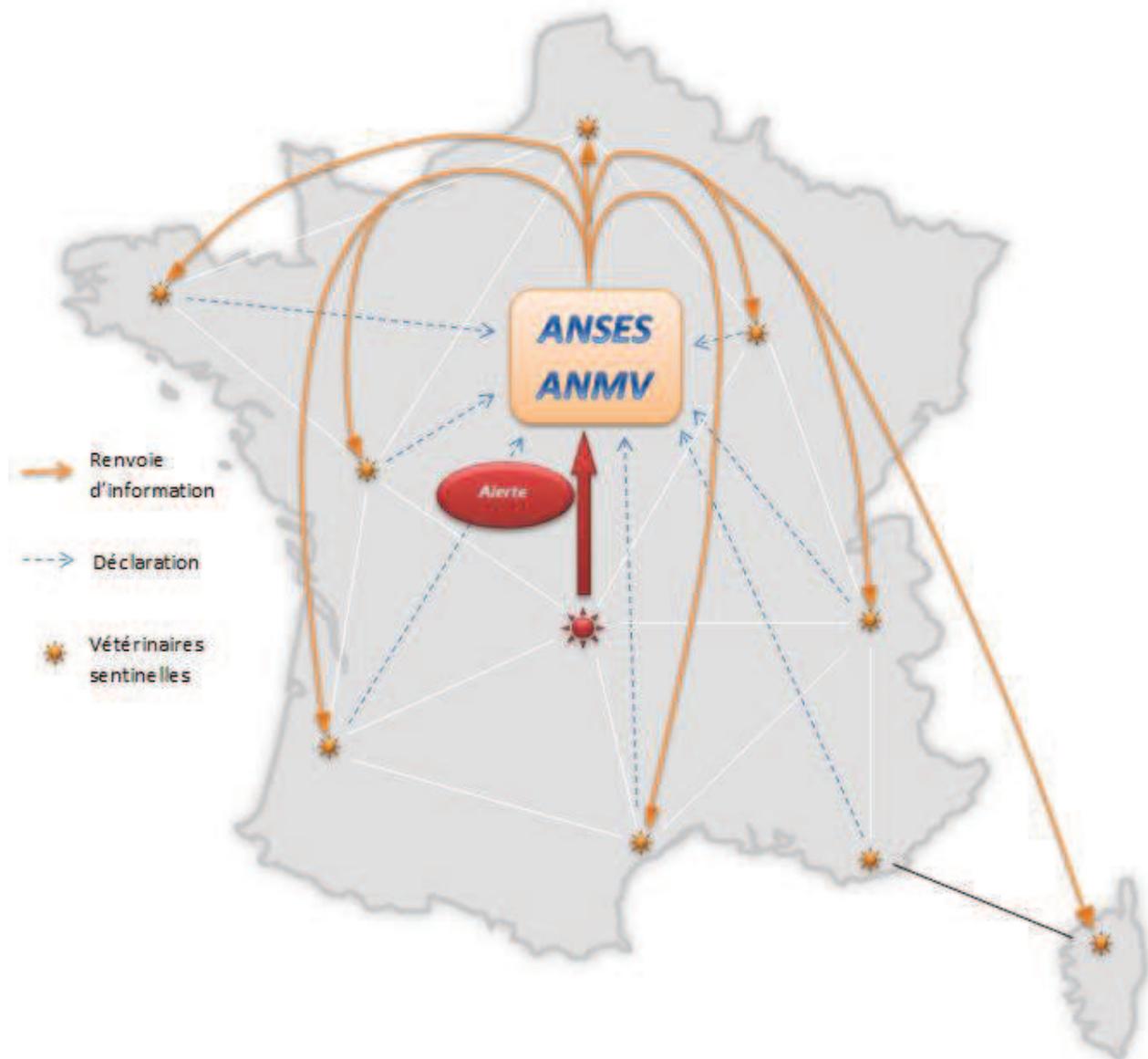
Parallèlement, 16 étudiants d'école d'agronomie travaillent sur une thèse cherchant à mettre en évidence les raisons de la sous déclaration au niveau des éleveurs du monde agricole (source : ANSES-ANMV, 2014).

### 2.5. Les vétérinaires sentinelles :

Un tout nouveau projet mis à l'essai depuis quelques mois consiste à faire appel à des vétérinaires dit sentinelles sur la base du volontariat et dont le rôle sera de relever et déclarer un maximum d'EI. Ce sont des vétérinaires engagés dans une étude prospective au même titre que cette thèse. Ces correspondants « privilégiés » sont recrutés dans les filières des SNGTV lors d'appel à témoin depuis le début de l'année 2013.

Le but est de réaliser un réseau couvrant la majeure partie du territoire français. Ils doivent être attentifs au moindre EI et le déclarer aussitôt. Lorsqu'un vétérinaire sentinelle suspecte un médicament en particulier d'être fréquemment à l'origine d'un EI, celui-ci a pour rôle d'en avertir l'équipe de pharmacovigilance de l'ANSES-ANMV qui le communique à l'ensemble des autres vétérinaires sentinelles. Une fois avertis, ceux-ci seront d'autant plus attentifs à ce médicament (Figure 14)

Figure 18 : Réseau de vétérinaires sentinelles :



### 3. Les limites de l'étude :

#### 3.1. Les limites d'interprétation :

*Dermatologie : une médecine spécialisée :*

Les résultats observés au cours de cette étude tendent à démontrer que la sous déclaration dans le monde vétérinaire est majeur. Cependant, rappelons que cette expérience s'est déroulée dans un cadre bien précis, un peu différent de l'exercice libéral classique des confrères installés en clinique privée. La dermatologie, bien que prédominante en exercice privé n'est évidemment pas le seul motif de consultation rencontré par les vétérinaires : nous comptons entre autres les consultations pédiatriques, les contrôles annuels de santé, les visites gériatriques et les autres types de médecine spécialisée (ophtalmologie, médecine interne,

chirurgie, dentisterie etc...). En cela, les résultats observés ne peuvent pas être directement comparés aux observations de l'ANSES-ANMV ces dernières années.

Nous ne pouvons donc que supposer que ce résultat montre une très forte tendance à la sous déclaration sans pouvoir l'affirmer. Selon plusieurs études, la dermatologie couvrirait 15 à 25% des consultations en clinique canine généraliste (chiens, chats et NAC dans une moindre mesure), 21,4% en Angleterre selon l'étude réalisée par P.B. Hill en 2007 [40]. Après la consultation préventive de vaccination, la dermatologie est la seconde raison provoquant une consultation. Supposons que la dermatologie est la seule discipline à l'origine d'EI. Selon ce travail de thèse, un EI est décelable sur 21,87% des consultations de dermatologie. Dans ce cas, un EI serait décelable sur 4,7% des consultations globales d'une clinique généraliste. Or, nous pouvons aisément affirmer que des EI sont également observables lors d'autres types de consultation et que le chiffre de 4,7% est une sous-estimation du pourcentage d'EI que nous pouvons déceler en clinique généraliste. A ce jour, moins d'une déclaration par an et par vétérinaire est comptabilisée à l'ANSES-ANMV. Pour être rigoureux, il nous faudrait connaître le nombre de consultations moyen par structure privée et par an pour évaluer de façon statistique ce que représente la sous déclaration en médecine vétérinaire. Une étude plus générale serait alors nécessaire dans des structures hors université. Le système de vétérinaires sentinelles permettra donc de se rapprocher de ces estimations.

#### *Une étude menée sur les animaux de compagnie :*

Les chiens, les chats et dans une moindre mesure les NAC ont été les seules espèces observées au cours de ces 10 semaines de travaux. Pourtant, les animaux de production (bovins, ovins, caprins, porcs, volailles, lapins...) sont régulièrement traités, à grande échelle parfois et manifestent de nombreux EI. La médecine équine et la médecine des NAC sont des médecines individuelles pour lesquelles les formulations sont moins nombreuses et le recours au hors AMM est fréquent. Dans ce cadre-là, il est probable que les EI soient fréquents de sorte qu'il est impossible avec cette thèse de donner une évaluation du nombre d'EI global observés en médecine vétérinaire en France et elle n'a pas pour vocation cela.

#### *ENVT : centre de référés :*

Les centres de référés ne sont pas majoritaires et la clientèle est donc légèrement différente de celle rencontrée en exercice libéral classique. Il ne nous est pas possible de le vérifier, mais nous pouvons supposer que la notoriété de l'école attire une clientèle plus exigeante, prête à aller plus loin dans la recherche clinique. Le type de maladies observées peut être également quelque peu différent et nous pouvons là aussi supposer que les maladies rencontrées à l'ENVT nécessitent une prise en charge plus lourde et va donc nous amener à surestimer le nombre d'EI puisque les animaux seront traités plus lourdement. Mon expérience personnelle montre que ce n'est pas le cas, mais je ne peux pas le prouver via cette thèse.

#### *Des maladies endémiques :*

Cette thèse s'est déroulée à l'ENVT et brasse une clientèle venant essentiellement de l'agglomération Toulousaine et du grand sud-ouest. Or, certaines maladies sont plus ou moins

représentées selon les régions. Par exemple, la leishmaniose est une affection très répandue sur le pourtour méditerranéen et moins fréquente sur la région toulousaine. *A contrario*, la piroplasmose est moins fréquente sur le pourtour méditerranéen que dans le centre de la France. Difficile donc d'évaluer une surestimation ou une sous-estimation des chiffres par rapport à la moyenne nationale.

*Qui sont réellement les déclarants :*

D'une année sur l'autre, le nombre d'EI enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance nationale augmente légèrement. Cependant, qui contribue le plus à ces notifications ? Dans quelles mesures les vétérinaires déclarent-ils de plus en plus ? En effet, il ne nous est pas possible aujourd'hui de savoir si ce sont toujours les mêmes vétérinaires qui déclarent d'une année à l'autre ou si de nouveaux confrères s'impliquent chaque année. Une importante investigation de la base de données pourrait être envisagée à cet effet, mais il n'est pas possible de réaliser des études rétrospectives avec (source : ANSES-ANMV, 2014).

### 3.2. Les limites de réalisation :

*Un projet de CPV dans les ENV ambitieux et non d'actualité :*

A ce jour, seule l'ENVL sert de CPV en pharmacovigilance vétérinaire. Ma proposition de faire réaliser une rotation aux étudiants à l'image du CRPV de Toulouse provient de l'idée première d'ouvrir un centre de pharmacovigilance par ENV et géré par les étudiants. Cependant, il n'est pas d'actualité à l'ANSES-ANMV de réaliser un tel projet puisque leur objectif à termes est de tout centraliser dans leur structure, d'autant que le nombre de déclarations le leur permet. De plus, un tel projet nécessite des moyens financiers, structurels, matériels et humains qu'il est primordial de bien identifier avant de le mettre sur pieds. Il faut également la motivation des enseignants et cliniciens des ENV puisqu'ils auront un rôle à jouer dans cette forme de rotation clinique. Enfin, une des difficultés est d'inscrire cette rotation au sein de l'emploi du temps sans pour autant réduire la pratique des autres disciplines. C'est une question de gestion qu'il est toutefois important de mettre en avant puisque chaque semaine de rotation clinique a son importance dans la formation des étudiants.

*Une télédéclaration difficile à reprogrammer :*

La refonte du site de télédéclaration ne passe pas par une simple reprogrammation de son design. Des changements de programmation, même mineurs, peuvent entraîner des incompatibilités avec la banque de données nationale de pharmacovigilance. A ce titre, il leur est difficile d'envisager un remodelage majeur du site, et de proposer une page de télédaclaration par type d'exercice (à savoir médecine individuelle ou collective). Ma proposition ne prend en compte que mon ressenti sur la déclaration en médecine individuelle et ma vision d'une optimisation parmi d'autres possibles. Cependant, cette optimisation ici valable ne l'est pas forcément pour la médecine collective pour laquelle il faudrait, à mon sens, créer une page de télédéclaration différente.

*Des difficultés subjectives :*

Comme je l'ai déjà évoqué précédemment, l'ensemble de ces propositions faites à la fin de cette thèse repose sur un ressenti personnel bien que j'en expose les arguments objectifs favorables. Ainsi, un travail visant à interroger un grand nombre de vétérinaires exerçants sur leurs avis et leurs désirs quant à une forme plus pratique de déclaration permettrait à l'ANSES-ANMV d'avoir plus de retours de terrain et d'agir en conséquence. C'est un souhait dont ils m'ont eux-mêmes fait part au cours de nos nombreux entretiens téléphoniques.

Au travers de ce travail-là, les vétérinaires seraient conviés à déclarer un ou des cas et à remplir une fiche de leurs impressions, de leurs motivations et de leurs propositions. Non seulement cela permettrait de faire déclarer quelques cas supplémentaires, mais en plus, l'implication des vétérinaires dans la création d'un système dont ils font amplement parti serait susceptible de faire naître une motivation nouvelle pour la pharmacovigilance.

## Conclusion

Au-delà des aspects purement pratiques et fonctionnels soulevés par cette thèse, nous avons pu mettre en évidence une sous déclaration notable à l'ENVV et nous pouvons supposer que cette sous déclaration est généralisable au reste du territoire français. Heureusement, les dirigeants de l'ANSES-ANMV, conscients qu'une réforme du système de pharmacovigilance est nécessaire rapidement pour améliorer l'utilisation des médicaments, prévoit des interventions auprès des déclarants, une refonte du site de télédéclaration, la mise en place d'un réseau de vétérinaires sentinelles et la création de thèses en démarchant les étudiants des ENV et des écoles d'agronomie. Pour entreprendre de telles démarches, l'aide de la profession et des étudiants est primordiale. L'amélioration du système de pharmacovigilance passera avant tout par un retour d'expérience de la part des déclarants. Cette thèse s'inscrit donc au point de départ d'un projet visant à promouvoir la pharmacovigilance dans la profession et encourager la déclaration.

Une chose est certaine : passer en moyenne 20 minutes par notification n'est pas encourageant pour le professionnel libéral, salarié comme pour le corps enseignant. D'autant plus lorsque des EI sont observés sur plus d'1/5<sup>ème</sup> des consultations. Même s'il nous est impossible ici d'évaluer le nombre moyen réel d'EI dans une clientèle, au cours d'une année, nous pouvons supposer qu'à ce jour, il persiste une sous-déclaration majeure. Cette sous-déclaration est-elle la résultante d'un manque de motivation des vétérinaires ? Ou bien d'un manque de connaissances sur le système, son fonctionnement, ses modalités d'application, ses tenants et ses aboutissants ? La formation à l'école semble en tout cas insuffisante sur ce point, à une période inappropriée du cursus et les élèves de dernière année ne sont pour l'heure pas capables de reconnaître tous les EI et de les déclarer. Il est donc important de les faire participer à ce système dès leur passage en clinique afin de le pratiquer et par la même occasion améliorer leurs connaissances en pharmacologie vétérinaire.

Une autre question subsiste. Au cours de ces travaux, nous avons pris en compte la totalité des EI qu'il est possible de déclarer. Il paraît difficile en pratique courante de tous les déceler et de les déclarer dans leur intégralité, même avec une optimisation du système de déclaration. Serait-il alors nécessaire de hiérarchiser les déclarations ? Quelle est la motivation première du système de pharmacovigilance ? Les déclarations des effets indésirables graves, sur l'être humain et inattendus s'imposent comme celles à ne surtout pas négliger. C'est ce qu'observe l'ANSES-ANMV dans ses rapports annuels de pharmacovigilance avec une notification majeure des cas grave. Redéfinir les priorités pour ne pas négliger la pharmacovigilance prend alors tout son sens.

## Annexe I : Fiche de déclaration :



Agence Nationale du  
Médicament Vétérinaire

PHARMACOVIGILANCE

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

### DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE CHEZ L'ANIMAL SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Art. R. 5141-103 à R 5141-105-1 du Code de la Santé Publique

Les informations recueillies par l'agence nationale du médicament vétérinaire seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Conformément aux dispositions de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'il est une personne physique, le déclarant et le propriétaire de l'animal disposent d'un droit d'accès et de rectification des données les concernant. Ce droit d'accès s'exerce auprès de l'agence nationale du médicament vétérinaire.

<b>PROPRIÉTAIRE DE L'ANIMAL</b>		<b>CACHET DU DECLARANT</b>	<b>COORDONNEES DU DECLARANT</b>	
Nom (3 premières lettres) [ ]			Nom [ ] Prénom [ ]	
Prénom (première lettre) [ ]			Adresse [ ]	
Code postal [ ]			N° téléphone [ ]	
			Vétérinaire [ ] Pharmacien [ ] Autre [ ]	

<b>ANIMAL(AUX) TRAITE(S)</b>	Nb. d'animaux traités [ ]	Nb. d'animaux ayant réagi [ ]	Nb. d'animaux morts [ ]
Espèce : [ ]	Race / type de production (laitier/viande) : [ ]		Identification / Tatouage : [ ]
Sexe Mâle <input type="checkbox"/> Femelle <input type="checkbox"/>	Physiologie	Gestation <input type="checkbox"/>	Castration <input type="checkbox"/> Allaitement <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/>
Poids (kilos) : [ ]	Age : [ ]		
État de santé au moment de l'administration: Bon <input type="checkbox"/> Correct <input type="checkbox"/> Mauvais <input type="checkbox"/> Critique <input type="checkbox"/> Non connu <input type="checkbox"/>			
Administration à titre: Curatif <input type="checkbox"/> Préventif <input type="checkbox"/> Autres <input type="checkbox"/>			
Motif du traitement (diagnostic / symptômes traités) [ ]			

MÉDICAMENT(S) VÉTÉRINAIRE(S) ADMINISTRÉ(S) <b>AVANT</b> L'EFFET INDESIRABLE			
<i>(si le nombre de produits dépasse 3, prière de dupliquer le formulaire)</i>			
	1	2	3
Nom du médicament	[ ]	[ ]	[ ]
Forme pharmaceutique	[ ]	[ ]	[ ]
Substance(s) active(s)/valence vaccinale	[ ]	[ ]	[ ]
Dosage (ex : 250 mg/2,5 ml)	[ ]	[ ]	[ ]
Laboratoire pharmaceutique (Titulaire de l'AMM)	[ ]	[ ]	[ ]
N° d'AMM	[ ]	[ ]	[ ]
N° de lot	[ ]	[ ]	[ ]
Date de péremption	[ ]	[ ]	[ ]
Voie/site d'administration	[ ]	[ ]	[ ]
Dose, fréquence	[ ]	[ ]	[ ]
Début du traitement (date et heure)	[ ]	[ ]	[ ]
Durée du traitement (ou date de fin)	[ ]	[ ]	[ ]
Administré par (vétérinaire, propriétaire, autre)	[ ]	[ ]	[ ]
Déjà administré auparavant ? *	[ ]	[ ]	[ ]
Y a-t-il eu ré-administration ultérieure ? *	[ ]	[ ]	[ ]
Si oui, la réaction est-elle réapparue ? *	[ ]	[ ]	[ ]

\*(oui, non, ne sait pas)

tsvp

tsvp

Date de survenue de l'événement indésirable	Délai entre l'exposition médicamenteuse et l'effet indésirable (en minutes, heures ou jours)	Durée de l'effet indésirable (en minutes, heures ou jours)
/ /		

EVOLUTION	Mort	Euthanasie	Guérison avec séquelles	Guérison sans séquelles	Inconnue	En cours
Date						
Nombre d'animaux						

#### DESCRIPTION DE L'EFFET INDÉSIRABLE

Description de la séquence des événements y compris l'administration de médicaments, des signes cliniques, de leur sévérité et toute autre information utile :

[ ]

#### TRAITEMENT ENTREPRIS A L'APPARITION DE L'EFFET INDÉSIRABLE :

Autres mesures thérapeutiques :

Arrêt du médicament	oui	non	?	sans objet
Médicament 1				
Médicament 2				
Médicament 3				

INVESTIGATIONS effectuées/en cours, y compris d'autres hypothèses (examens complémentaires, autopsie...) :

[ ]

#### AVIS SUR LE CAS :

Commentaires :

Rôle du médicament	probable	possible	douteux
Médicament 1			
Médicament 2			
Médicament 3			

NOM DU DÉCLARANT, DATE ET SIGNATURE :

[ ]

**Annexe II : La répartition des EI par classe thérapeutique en 2012 :**

	Chiens	Chats	Bovins	Chevaux /Anes	Ovins	Caprins	Porcins	Lapins	Volailles	NACs /Faune sauvage	TOTAL
Antiparasitaires externes	495	535	5	4	1	0	0	0	5	36	1081
Antiparasitaires internes	235	254	86	23	9	4	0	0	8	14	633
Antibiotiques	133	92	79	15	2	5	0	0	4	2	332
Anti-inflammatoires (AINS)	123	55	14	7	1	0	0	0	0	3	203
Vaccins	350	148	107	24	11	3	28	7	4	33	715
Système nerveux / Anesthésiques	128	105	15	10	0	0	0	0	0	2	260
Appareil digestif	63	38	17	6	0	1	0	1	0	4	130
Hormones	56	19	4	2	0	0	0	1	0	3	85
Appareil génital et reproduction	48	17	4	0	0	0	0	1	0	0	70
Appareil cardiovasculaire et circulatoire	47	12	3	1	0	0	0	0	0	0	63
Dermatologie	35	19	1	1	0	0	0	0	1	2	59
Autres	74	46	8	1	0	0	1	0	0	3	133
<b>TOTAL</b>	<b>1787</b>	<b>1340</b>	<b>343</b>	<b>94</b>	<b>24</b>	<b>13</b>	<b>29</b>	<b>10</b>	<b>22</b>	<b>102</b>	<b>3764</b>





## Annexe IV : Compte rendu d'imputabilité de l'ANSES-ANMV

Fougères, le 21 novembre 2013

**anses**  
alimentation, environnement, travail



Agence Nationale du  
Médicament Vétérinaire

**Docteur Cédric CHIARLONE**  
**Clinique Vétérinaire**  
**30 bis chemin des Capelles**  
**31300 TOULOUSE**

Département  
Pharmacovigilance

Objet : Retour d'information déclaration  
d'effets indésirables  
Nos réf : **13 ANMV 01284**

Dossier suivi par :  
Cédric COLMAR

Ligne directe :

E- mail :

N. Réf. :  
SL/CS/392/13

V. Réf. :

Docteur,

Je vous prie de trouver ci joint les conclusions relatives à la déclaration d'effets indésirables transmise à l'Anses – ANMV le 14/11/2013. Ces effets indésirables, survenus le 12/11/2013, relatent des vomissements récurrents chez un chat de votre clientèle (GEN - 31), après administration de STRONGHOLD 45 MG SOLUTION POUR SPOT-ON et THERIOS 60 FELIN le 22/10/2013.

Cette déclaration a été enregistrée sous le numéro 13 ANMV 01284 (référence que vous voudrez bien rappeler pour tout échange).

La chronologie et la nature des signes cliniques décrits sont assez évocateurs d'un effet de THERIOS, en particulier dans la mesure où la réaction est intervenue à plusieurs reprises pendant le traitement et a ensuite disparu. Des troubles gastro-intestinaux, et notamment des vomissements, sont des effets indésirables connus du produit, mentionnés dans la notice. Cependant, ces symptômes restent peu spécifiques et ne permettent pas d'exclure d'autres causes possibles. Le rôle de THERIOS est donc imputé B (Possible).

La chronologie de la réaction par rapport à l'application de STRONGHOLD est peu claire et empêche d'évaluer avec certitude la possibilité d'un lien de causalité. Le léchage du produit (peu après son application) peut induire des vomissements, toutefois le fait que les symptômes soient apparus de façon répétée suggérerait plutôt une autre cause. Par conséquent, le rôle de STRONGHOLD est imputé O (Non-classable).

Je vous remercie pour les informations transmises, qui au-delà de cette expertise individuelle, s'intégreront dans l'analyse statistique de l'ensemble des déclarations reçues, et par là-même contribueront à la surveillance constante du rapport bénéfice/risque des médicaments concernés.

Le département pharmacovigilance de l'ANMV se tient à votre disposition pour tout échange relatif à cette évaluation.

Je vous prie de recevoir, Docteur, mes salutations distinguées.

**Le Chef du Département Pharmacovigilance**

**Sylviane LAURENTJE**

Annexe V : Poster de rappel sur la Pharmacovigilance vétérinaire :



## Annexe VI : Fiche de pré consultation :



Clinicien: .....

Etudiant(s): .....

Dr. Vét. référant: .....

Centre Hospitalier  
Animaux de compagnie

Etiquette Clovis

### UNITE DE DERMATOLOGIE FICHE D'EXAMEN chien (SUIVI)

COMMÉMORATIFS : ETAT DE SANTE		Evolution du problème dermatologique/auriculaire
Appétit	Soif	Prurit (intensité et localisation)
Digestif	Urines	Lésions cutanées (localisation et type)
Tolérance à l'effort	Sécrétions	Atteinte auriculaire
Respiratoire	Autres	Sévérité globale actuelle :
Traitements en cours : liste, observance et effets secondaires éventuels		
<input type="checkbox"/> Pharmacovigilance		

#### EXAMEN DERMATOLOGIQUE

Face DROITE

Antérieur DROIT

Face GAUCHE

Antérieur GAUCHE

Postérieur DROIT

Postérieur GAUCHE

Profil DROIT

Profil GAUCHE

<b>EXAMEN CLINIQUE GENERAL</b>		<b>POIDS =</b>	
Comportement général		Température	
Couleur des muqueuses		Auscultation cardio-respiratoire : FC=	FR=
Cavité buccale		Palpation abdominale	
Yeux/Nez		Appareil génital	
Nœuds lymphatiques superficiels		Remarques	
<b>EXAMEN OTOSCOPIQUE</b>			
<b>Oreille DROITE</b>		<b>Oreille GAUCHE</b>	
Palpation canal externe		Palpation canal externe	
Face interne pavillon		Face interne pavillon	
Entrée canal		Entrée canal	
Réflexe audio-podal		Réflexe audio-podal	
Partie verticale canal		Partie verticale canal	
Partie horizontale canal		Partie horizontale canal	
Tympan		Tympan	
<b>EXAMENS COMPLEMENTAIRES</b>			
Raclages		Cytologie auriculaire	
Trichoscopie		- OD	
		- OG	
Brossage		Cytologie cutanée	
Examen lumière de Wood		-	
		-	
<b>PRELEVEMENTS ENVOYES A L'EXTERIEUR</b>			
<b>DIAGNOSTIC (Provisoire/confirmé)</b>			
<b>PLAN THERAPEUTIQUE</b>			
<b>Commentaires / Conseils / Caractérisation de l'évènement indésirable</b>			
<b>PROCHAINE VISITE/CONTACT</b>			

## Annexe VII : Exemple de compte rendu réalisé par les externes du CRPV de Toulouse :

### **Toux sous irbésartan (Aprovel 75 ®)**

Homme 95 ans

#### **\* Antécédents**

- diabète insulino-dépendant
- HTA
- Adénome de prostate
- Artériopathie du membre inférieur
- Hospitalisation en septembre 2009 à Casselardit au secteur D à la suite d'une anémie à 8 g en rapport avec une hémorragie digestive haute sur terrain de gastrite chronique et favorisée par la prise d'AINS pour des douleurs arthrosiques

#### **\* Signes cliniques**

24/05/2011 : hospitalisé pour épigastralgie et hypoglycémie

27/05/2011 : réadmission après persistance de l'épigastralgie. Toux sèche chronique évoluant depuis plusieurs semaines. Les IEC sont stoppés et remplacés par ARA 2 (APROVEL®). Râle crépitant bilatéraux

28/05/2011 : fièvre à 38°C. TA stable à 13/8. FR à 22/min

30/05/2011 : apyrexie. PA stable à 12/7. FR à 22/min. polypnée

31/05/2011 : persistance d'une toux sèche. Polypnée à 28/min

01/06/2011 : garde des épisodes de toux quinteuses, en particulier nocturnes, très invalidantes et nécessitant administration de plusieurs aérosols de Bricanyl-Atrovent et de Seresta à faible dose. A l'auscultation, signes évocateurs d'un emphysème pulmonaire

#### **\* Traitements en cours**

Insuline glargine LANTUS® 20 U le matin

Clopidogrel PLAVIX 75 ® 1/j

Furosémide FUROSEMIDE 40 ® 1 le matin

Gaviscon ® 1 sachet X2/j

Rabéprazol PARIET ® 1/j

Irbésartan APROVEL 75 ® 1/j

#### **\* Bilan biologique**

28/05/2011 : CRP=90

31/05/2011 : CRP=22, glycémie à 19 mmol/l

Du 04/06/2011 au 06/06/2011 : CRP=13

09/06/2011 : glycémie à 0.44g/l

#### **\*Etiologies non médicamenteuses éliminées (préciser les examens complémentaires)**

- scanner thoracique + recherche de BK à l'examen direct par direct tubage gastrique : négatif pour la tuberculose

#### **\*Etiologies non médicamenteuses non éliminées (préciser les examens complémentaires)**

- dosage du quantiféron : résultat positif en faveur d'un contact non datable d'une micro-bactérie

**\*Evolution :**

Du 04/06/2011 au 06/06/2011 : état clinique stable. Apyrétique. Amélioration de la toux sous aérosols de Pulmicort et arrêt de l'Aprovel. CRP à 13.

Du 07/06/2011 au 08/06/2011 : état général très stable. Glycémies capillaires stables sous 20 unités de Lantus

09/06/2011 : survenue d'une hypoglycémie symptomatique à 0,44 g/l vers 11h30, jour de la sortie. Régression des symptômes après resucrage. Diminution de la posologie de Lantus à la sortie à 18 unités

## Annexe VIII : Exemple de forme de télédéclaration :

### 1) s'enregistrer et rester connecté

**Se connecter**

LOGIN

MOT DE PASSE

Toujours rester connecté

N° D'ORDRE

**S'enregistrer**

**DECLARANT**  
*Coordonnées du déclarant - \*signale les champs obligatoires*

Nom du déclarant\*

Prénom du déclarant\*

Adresse\*

Code Postal\*

Ville\*

Téléphone

Profession\*  vétérinaire  pharmacien  autres

Courriel\*

### 2) Animaux traités

**PROPRIETAIRE**  
*Propriétaire de l'animal*

Nom du propriétaire\* (3 lettres)

Prénom du propriétaire\* (1 lettre)

Code Postal du propriétaire (2 lettres)

**ANIMAL(AUX) TRAITE(S)**

Nb d'animaux traités\*

Nb d'animaux ayant réagi\*

Nb d'animaux morts\*

Espèce\*

Race

Type de production

Identification/tatouage

Sexe  Male  Femelle  Les deux

Physiologie  Gestation  Castration  Allaitement  Autre

Poids-animaux (Kg)

Age-animaux (année)

Etat de santé des animaux à l'administration  Bon  Correct  Mauvais  Critique  Non connu

Administration à titre  Curatif  Préventif  Autre

Motif du traitement

**PROPRIETAIRE**  
*Propriétaire de l'animal*

Nom du propriétaire\* (3 lettres)

Prénom du propriétaire\* (1 lettre)

Code Postal du propriétaire (2 lettres)

---

**ANIMAL(AUX) TRAITE(S)**

Nb d'animaux traités\*

Nb d'animaux ayant réagi\*

Nb d'animaux morts\*

Espèce\*

Race

Type de production

Identification/tatouage

Sexe  Male  Femelle  Les deux

Physiologie  Gestation  Castration  Allaitement  Autre

Poids-animaux (Kg)

Age-animaux (année)

Etat de santé des animaux à l'administration  Bon  Correct  Mauvais  Critique  Non connu

Administration à titre  Curatif  Préventif  Autre

Motif du traitement



**PROPRIETAIRE**  
*Propriétaire de l'animal*

Nom du propriétaire\* (3 lettres)

Prénom du propriétaire\* (1 lettre)

Code Postal du propriétaire (2 lettres)

---

**ANIMAL(AUX) TRAITE(S)**

Nb d'animaux traités\*

Nb d'animaux ayant réagi\*

Nb d'animaux morts\*

Espèce\*

Race

Type de production

Identification/tatouage

Sexe  Male  Femelle  Les deux

Physiologie  Gestation  Castration  Allaitement  Autre

Poids-animaux (Kg)

Age-animaux (année)

Etat de santé des animaux à l'administration  Bon  Correct  Mauvais  Critique  Non connu

Administration à titre  Curatif  Préventif  Autre

Motif du traitement

### 3) Médicaments : menu déroulant et ajout de colonnes

MÉDICAMENT(S) VÉTÉRINAIRE(S)ADMINISTRÉ(S)  
AVANT l'effet indésirable

Médicament	1	2
Nom du médicament*	<input type="text"/>	<input type="text"/>
N° lot	ACTIS <sup>®</sup> OMEGA Spécial Chat	<input type="text"/>
Date de péremption	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Voie/site d'administration*	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Dose, fréquence	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Date de début du traitement*	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Heure de début du traitement	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Date de fin du traitement	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Administré par	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Déjà administré auparavant ?	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Y a-t-il eu réadministration ?	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Si oui, la réaction est-elle réapparue ?	<input type="text"/>	<input type="text"/>

MÉDICAMENT(S) VÉTÉRINAIRE(S)ADMINISTRÉ(S)  
AVANT l'effet indésirable

Médicament	1	2	3
Nom du médicament*	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
N° lot	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Date de péremption	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Voie/site d'administration*	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Dose, fréquence	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Date de début du traitement*	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Heure de début du traitement	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Date de fin du traitement	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Administré par	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Déjà administré auparavant ?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Y a-t-il eu réadministration ?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Si oui, la réaction est-elle réapparue ?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

### 4) Historique et pièce jointe

DESCRIPTION DE L'EFFET INDESIRABLE  
*description de la séquence des événements y compris l'administration de médicaments, des signes cliniques, de leur sévérité et autre information utile*

 Joindre un document

Description

## Bibliographie

- [1] CGAAER, *Le suivi post-autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire*, 2011, pp. 20-30.
- [2] J. Janicki, *Le drame de la thalidomide*, 2011, p. 282 p..
- [3] L. Widukind, «Thalidomide: The history of Thalidomide,» 2014. [En ligne]. Available: <http://www.thalidomide.ca/history-of-thalidomide/>. [Accès le 2014].
- [4] Ministère de la santé, «Arrêté du 2 Décembre 1976 relatif à l'organisation de la pharmacovigilance,» *Journal Officiel de la République Française*, p. 7319, 1976.
- [5] Ministère de l'emploi et de la solidarité, «Décret n°99-553 du 2 Juillet 1999 relatif aux médicaments vétérinaires et modifiant le code de la santé publique,» *Journal Officiel de la République Française*, p. 9925, 1999.
- [6] Ministère de la santé et des sports, *Décret n° 2010-871 du 26 juillet 2010 instituant une commission nationale des médicaments vétérinaires*, 2010, p. 13851.
- [7] Ministère des affaires sociales et de la santé, *Décret n° 2013-757 du 19 août 2013 supprimant la commission nationale des médicaments vétérinaires*, 2013.
- [8] Assemblée nationale, *Loi n° 98-535 du 1er Juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme.*, 1998, p. 10056.
- [9] Ministère de la santé et des sports, *Décret n° 2010-719 du 28 Juin 2010 relatif à l'Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*, 2010.
- [10] Eudralex, *Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Veterinary Use*, vol. 9B, 2012, p. 165 p..
- [11] B.-E. Wiholm, S. Olsson, N. Moore et P. Waller, *Spontaneous Reporting Systems Outside the US*, 2002, pp. 140-149.
- [12] A.-C. Bensadon, E. Marie et A. Morelle, *Rapport sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament*, 2011, p. 209 p..
- [13] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), *De l'Afssaps à l'ANSM*, 2013, pp. 81-114.
- [14] Les entreprises du médicament, *La recherche et le développement*, Paris, 2010, p. 50 p..
- [15] P. Lechat, *Procédures d'AMM*, Paris: afssaps, 2014.
- [16] P. L. Morselli et J.-L. Cazor, *Le rapport bénéfice/risque pendant le développement d'un nouveau médicament*, vol. 204, 1990, pp. 184-195.
- [17] Anses, «Pas de Permethrine chez le chat,» 04 Aout 2014. [En ligne]. Available: <https://www.anses.fr/fr/content/pas-de-perm%C3%A9thrine-pour-les-chats>. [Accès le 18 Octobre 2014].
- [18] European Medicines Agency, *CVMP assessment report for Fungitraxx (EMEA/V/V/002722/0000)*, London, 2014, p. 20p..
- [19] O. Chassany et H. Blondon, *Critères d'imputabilité des accidents d'origine*

- médicamenteuse, 1999, pp. 109-115.
- [20] B. Bégaud, *Le rapport bénéfice/risque*, vol. 204, 1990, pp. 179-182.
- [21] Intervet, *Résumé des caractéristiques du produit: Ectodex*, Beaucouze, 2014.
- [22] M. Cordonnier, *Classification et profils des effets secondaires médicamenteux*, 2007, pp. 15-16.
- [23] Intervet, *Résumé des caractéristiques du produit: Caninsulin*, Beaucouze, 2012.
- [24] Abbott laboratories, *Propovet 10 mg/mL emulsion injectable*, 2009.
- [25] ANSES, *L'Anses invite les vétérinaires à lui transmettre les effets indésirables susceptibles d'être liés au médicament vétérinaire Closamectin pour on solution pour bovins*, Maisons-Alfort, 2012, p. 1 p..
- [26] K.-N. Gonzalez, H. Lefebvre et J.-M. Kuhn, «Sevrage de la corticothérapie,» *Médecine thérapeutique*, vol. 5, n° %14, pp. 299-305, Avril 1999.
- [27] K. L. Mealey, S. A. Bentjen, J. M. Gay et G. H. Cantor, «Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene,» *Pharmacogenetics*, vol. 11, pp. 727-733, 2001.
- [28] T. Buclin, P. Rouso et J. Biollaz, *Problèmes courants de pharmacologie clinique ("Astrazeneca round")*, 2000, pp. 1009-1013.
- [29] M.-J. Jean-Pastor, *Critères d'imputabilité des atteintes cutanées médicamenteuses*, Dijon, 2001, p. 6 p..
- [30] Eli Lilly and Company Ltd, *Résumé des caractéristiques du produit: Comfortis*, Hampshire, 2011.
- [31] Merial, *Résumé des caractéristiques du produit: Frontline combo spot on chien*, Lyon, 2012.
- [32] G. E. Swan, R. Cuthbert, M. Quevedo, R. E. Green, D. J. Pain, P. Bartels, A. A. Cunningham, N. Duncan, A. A. Meharg, J. Lindsay Oaks, J. Parry-Jones, S. Shultz, M. A. Taggart et G. Verdoom, «Toxicity of diclofenac to Gyps cultures,» *Biology letters*, vol. 2, pp. 279-282, 10 January 2006.
- [33] World Organisation of Animal Health (OIE), «Le diclofénac en Asie et en Afrique - à nouveau les mêmes erreurs,» *Tribune*, n° %12, pp. 11-14, 2008.
- [34] A. Dhanani et C. Kreft-Jaïs, *Pharmacovigilance: n'hésitez pas!*, vol. 18, 2004, pp. 1189-1193.
- [35] Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation, environnement, travail, *Pharmacovigilance vétérinaire: Le système français de pharmacovigilance et les principaux évènements 2012 en matière d'effets indésirables*, édition scientifique, 2013, p. 72 p..
- [36] Syndicat National des Vétérinaires d'Exercice Libéral, «Qui sommes nous?,» 2013. [En ligne]. Available: <http://www.snvel.fr/1-syndicat-national-des-veterinaires-d-exercice-liberal-snvel/115-qui-sommes-nous/313-les-chiffres.aspx>. [Accès le 11 Avril 2014].
- [37] Y. Poubanne, *Les "mixtes" travaillent plus que les "canins" et emploient plus de personnel*, 2007.

- [38] H. Charles, *Impact de la féminisation sur le statut social du vétérinaire*, Créteil, 2004, p. 168 p..
- [39] J. P. Jaeg, *Pharmacie galénique : initiation à la connaissance du médicament*, 2012.
- [40] P. B. Hill, A. Lo, C. A. N. Eden et e. al., «Survey of the prevalence, diagnosis and treatment of dermatological conditions in small animals in general practice,» *The Veterinary Record*, n° 1158, pp. 533-539, 22 Avril 2006.
- [41] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), «Répertoire des spécialités pharmaceutiques,» [En ligne]. Available: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php#result>. [Accès le 10 Avril 2014].
- [42] L. Fauvet, «Les médecins au 1er Janvier 2012,» drees, 13 Juin 2012. [En ligne]. Available: <http://www.drees.sante.gouv.fr/les-medecins-au-1er-janvier-2012,10840.html>. [Accès le 11 Avril 2014].
- [43] Afssaps, *pharmacovigilance 2008*, 2008, p. 6 p..

**AGREMENT SCIENTIFIQUE**

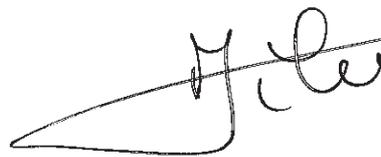
**En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire**

Je soussignée, **CADIERGUES Marie-Christine**, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **CHIARLONE Cédric** intitulée « *Promouvoir la déclaration dans la profession vétérinaire : étude prospective et analyse du système de pharmacovigilance vétérinaire en milieu universitaire.* » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 4 novembre 2014  
Docteur **CADIERGUES Marie-Christine**  
Enseignant chercheur  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

**MC. CADIERGUES**  
Dermatologie - E.N.V.T.  
23, ch. des Capelles  
31070 Toulouse cedex 3

Vu :  
Le Directeur de l'Ecole Nationale  
Vétérinaire de Toulouse  
Professeur **Alain MILON**


Vu :  
Le Président du jury :  
Professeur **Gérard CAMPISTRON**



Vu et autorisation de l'impression :  
Le Président de l'Université  
**Paul Sabatier**  
Professeur **Bertrand MONTHUBERT**  
Par délégation, la Vice-Présidente du CEVU  
**Madame Régine ANDRÉ OBRECHT**


**M. CHIARLONE Cédric**  
a été admis(e) sur concours en : 2009  
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 25/06/2013  
a validé son année d'approfondissement le : 17/07/2014  
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

Toulouse, 2014

**NOM** : CHIARLONE

**PRENOM** : Cédric

**TITRE** : PROMOUVOIR LA DECLARATION DANS LA PROFESSION VETERINAIRE : ETUDE PROSPECTIVE ET ANALYSE DU SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE EN MILIEU UNIVERSITAIRE

**RESUME** :

Dans ce manuscrit, nous exposons dans un premier temps la nécessité d'un système tel que celui de la Pharmacovigilance. Nous expliquons et rappelons son fonctionnement en France ainsi que les différents termes techniques relatifs à la déclaration.

Par la suite, une étude prospective menée au service de Dermatologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse pendant 10 semaines met en lumière les difficultés pratiques lors de l'utilisation d'un des moyens de déclaration : la télédéclaration. A cette occasion, nous proposons aussi une première approche quantitative de ce qui devrait être observé en France en matière de déclaration.

Enfin, la dernière partie est consacrée à une réflexion sur le système de Pharmacovigilance dans le cursus vétérinaire et en France afin de le promouvoir.

**MOTS-CLES** : PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE, EFFET INDESIRABLE, MEDICAMENT, DECLARATION.

---

**TITLE** : GIVE A BOOST TO THE DECLARATION IN VETERINARY PROFESSION : A PROSPECTIVE STUDY AND ANALYSIS OF THE VETERINARY PHARMACOVIGILANCE SYSTEM IN UNIVERSITY

**SUMMARY** :

In a first time, we expose the Pharmacovigilance system necessity. we explain and remind us of how it is functioning in France as well as differences between all technical terms related to déclaration.

Then, a prospective study carried out the Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse dermatology service for 10 weeks brings to light difficulties to use one of the way of declaration : « télédéclaration ». On the occasion of this study, we offer a first quantitative approach of the real figures that would be observed if every adverse effect were reported.

Finally, the last part is dedicated to a thinking on the Pharmacovigilance for veterinarian students and doctors in France in order to promote it.

**KEY WORDS** : VETERINARY PHARMACOVIGILANCE, ADVERSE DRUG REACTION, DRUG, DECLARATION.