HAL
open science

Etude rétrospective des déclarations d'effets indésirables graves lors d'utilisation d'antiparasitaires externes chez le chat et le chien

Kim Schumacher

To cite this version:

Kim Schumacher. Etude rétrospective des déclarations d'effets indésirables graves lors d'utilisation d'antiparasitaires externes chez le chat et le chien. Médecine vétérinaire et santé animale. Université Paris-Est Créteil Val de Marne (UPEC); École nationale vétérinaire d'Alfort, 2016. Français. NNT : . tel-01874183

HAL Id: tel-01874183

https://theses.hal.science/tel-01874183v1

Submitted on 14 Sep 2018

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

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

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Année 2016

ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DES DÉCLARATIONS D'EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES LORS D'UTILISATION D'ANTIPARASITAIRES EXTERNES CHEZ LE CHAT ET LE CHIEN

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

le..8 décembre 2016

par

Kim Charlotte Amédée SCHUHMACHER

Née le 4 décembre 1991 à Vélizy-Villacoublay (Yvelines)

JURY

Président : Pr. SOUIED
Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

Membres
Directeur : M. PERROT Sébastien
Maître de conférences en Pharmacologie à l'ENVA
Assesseur : Mme DARMON Céline
Maître de conférences en Parasitologie à l'ENVA

Liste des membres du corps enseignant

Directeur : M. le Professeur Gogny Marc

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs : Cotard Jean-Pierre, Mialot Jean-Paul, Morailion Robert, Parodi André-Laurent, Pilet Charles, Toma Bernard.

Professeurs émérites : Mme et MM. : Bénet Jean-Jacques, Chermette René, Combrisson Hélène, Courreau Jean-François, Deputte Bertrand, Niebauer Gert, Paragon Bernard, Pouchelon Jean-Louis.

Département d'élevage et de pathologie des Équidés et des Carnivores (DEPEC)

Chef du département : Pr Grandjean Dominique - Adjoint : Pr Biot Stéphane

Unité pédagogique de cardiologie
- Pr Chetboul Valérie*
- Dr Gkouni Vassiliki, Praticien hospitalier

Unité pédagogique de clinique équine
- Pr Audigé Fabrice
- Dr Bertoni Léila, Maître de conférences
- Dr Bourzac Céline, Maître de conférences contractuelle
- Dr Coudry Virginie, Praticien hospitalier
- Pr Denoix Jean-Marie
- Dr Giraudet Aude, Praticien hospitalier *
- Dr Jacquet Sandrine, Praticien hospitalier
- Dr Mespoulhès-Rivière Céline, Praticien hospitalier
- Dr Moiroud Claire, Praticien hospitalier

Unité pédagogique de médecine interne
- Dr Benchekroun Ghita, Maître de conférences
- Pr Biot Stéphane*
- Dr Canonne-Guibert Morgane Maître de conférence contractuel
- Dr Freiche-Legros Valérie, Praticien hospitalier
- Dr Maurey-Guénec Christelle, Maître de conférences

Discipline : imagerie médicale
- Dr Stambouli Fouzia, Praticien hospitalier

Unité pédagogique de médecine de l'élevage et du sport
- Dr Cléro Delphine, Maître de conférences
- Dr Fontbonne Alain, Maître de conférences
- Pr Grandjean Dominique*
- Dr Maenhoudt Cindy, Praticien hospitalier
- Dr Nudelmann Nicolas, Maître de conférences

Unité pédagogique de pathologie chirurgicale
- Pr Fayolle Pascal
- Dr Malhac Jean-Marie, Maître de conférences
- Dr Manassero Mathieu, Maître de conférences
- Pr Moissonnier Pierre
- Pr Viateau-Duval Véronique*

Discipline : anesthésie, réanimation, urgences, soins intensifs
- Dr Zilberstein Luca, Maître de conférences

Discipline : ophtalmologie
- Dr Chahory Sabine, Maître de conférences

Discipline : nouveaux animaux de compagnie
- Dr Pignon Charly, Praticien hospitalier

Département des Productions Animales et de la Santé Publique (DPASP)

Chef du département : Pr Millemann Yves - Adjoint : Pr Dufour Barbara

Unité pédagogique d'hygiène, qualité et sécurité des aliments
- Pr Augustin Jean-Christophe
- Dr Boinot François, Maître de conférences *
- Pr Cartier Vincent

Unité pédagogique de maladies réglementées, zoonoses et épidémiologie
- Pr Dufour Barbara*
- Pr Haddad/Hoang-Xuan Nadia
- Dr Praud Anne, Maître de conférences
- Dr Rivière Julie, Maître de conférences

Unité pédagogique de pathologie des animaux de production
- Pr Adjou Karim*
- Dr Belbis Guillaume, Maître de conférences
- Pr Millemann Yves
- Dr Ravary-Plumioën Bérangère, Maître de conférences
- Dr Plassard Vincent, Praticien hospitalier

Unité pédagogique de reproduction animale
- Dr Constant Fabienne, Maître de conférences*
- Dr Desbois Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC)
- Dr El Bay Sarah, Praticien hospitalier
- Dr Mauffré Vincent, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel

Unité pédagogique de zootechnie, économie rurale
- Dr Arné Pascal, Maître de conférences
- Pr Bossé Philippe*
- Dr De Paula Reis Aline, Maître de conférences
- Pr Grimard-Balliff Bénédicte
- Dr Leroy-Barassin Isabelle, Maître de conférences
- Pr Ponter Andrew
- Dr Wolgust Valérie, Praticien hospitalier

Département des sciences biologiques et pharmaceutiques (DSBP)

Chef du département : Pr Chateau Henry - Adjoint : Dr Pilot-Storck Fanny

Unité pédagogique d'anatomie des animaux domestiques
- Pr Chateau Henry
- Pr Crevier-Denoix Nathalie
- Pr Degueurce Christophe
- Pr Robert Céline*

Unité pédagogique de bactériologie, immunologie, virologie
- Pr Boulouis Henri-Jean*
- Pr Eloit Marc
- Dr Le Poder Sophie, Maître de conférences
- Dr Le Roux Delphine, Maître de conférences
- Pr Quintin-Colonna Françoise

Unité pédagogique de biochimie
- Pr Bellier Sylvain*
- Dr Lagrange Isabelle, Praticien hospitalier
- Dr Michaux Jean-Michel, Maître de conférences

Discipline : éducation physique et sportive
- M. Philips Pascal, Professeur certifié

Unité pédagogique d'histologie, anatomie pathologique
- Dr Cordonnier-Lefort Nathalie, Maître de conférences
- Pr Fontaine Jean-Jacques*
- Dr Laloy Eve, Maître de conférences
- Dr Reyes-Gomez Edouard, Maître de conférences

Unité pédagogique de management, communication, outils scientifiques
- Mme Conan Muriel, Professeur certifié (Anglais)
- Dr Desquilbet Loïc, Maître de conférences (Biostatistique, Epidémiologie) *
- Dr Fournel Christelle, Maître de conférences contractuelle (Gestion et management)

Unité de parasitologie, maladies parasitaires, dermatologie
- Dr Blaga Radu, Maître de conférences (rattaché au DPASP)
- Dr Cochet-Faivre Noëlle, Praticien hospitalier (rattachée au DEPEC)
- Dr Darmon Céline, Maître de conférences contractuelle (rattachée au DEPEC)
- Pr Guillot Jacques*
- Dr Polack Bruno, Maître de conférences
- Dr Risco-Castillo Véronica, Maître de conférences

Unité pédagogique de pharmacie et toxicologie
- Pr Enriquez Brigitte,
- Dr Perrot Sébastien, Maître de conférences *
- Pr Tissier Renaud

Unité pédagogique de physiologie, éthologie, génétique
- Dr Chevallier Lucie, Maître de conférences (Génétique)
- Dr Crépeaux Guillemette, Maître de conférences (Physiologie, Pharmacologie)
- Dr Gilbert Caroline, Maître de conférences (Ethologie)
- Pr Panthier Jean-Jacques (Génétique)
- Dr Pilot-Storck Fanny, Maître de conférences (Physiologie, Pharmacologie)
- Pr Tiret Laurent, (Physiologie, Pharmacologie) *

* responsable d'unité pédagogique

REMERCIEMENTS

Au Professeur de la Faculté de médecine de Créteil,
Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,
Hommage respectueux.

A Monsieur Sébastien PERROT
Maître de conférences en Pharmacologie à l'ENVA,
Pour avoir accepté de prendre la direction de cette thèse, pour la disponibilité et les conseils bienveillants,
Sincères remerciements.

A Madame Céline DARMON
Maître de conférences en Parasitologie à l'ENVA,
Pour nous avoir fait l'honneur de participer à notre jury de thèse,
Sincères remerciements.

A Madame Sylviane LAURENTIE
Chef du département pharmacovigilance à l'ANMV,
Pour nous avoir confié ce sujet, accueilli au sein de l'unité et encadré tout le long de ce travail,
Mes sincères remerciements.

A Madame Elisabeth BEGON et Monsieur Eric FRESNAY,
Vétérinaires experts en pharmacovigilance à l'ANMV,
Pour leurs remarques judicieuses, leur aide précieuse et leur sympathie confraternelle,
Tous mes remerciements.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABBREVIATIONS 3
LISTE DES FIGURES 4
LISTE DES TABLEAUX 5
INTRODUCTION 7

PREMIÈRE PARTIE Étude Bibliographique 9

A. Pharmacologie des antiparasitaires 9
1. Historique 9
a) Développement des antiparasitaires externes vétérinaires 9
b) Diversité du marché 10
c) Codes ATCVet 11
2. Spécialités disponibles en France 11
3. Ectoparasiticides et insecticides topiques (QP53A) 12
a) Pyréthrines et pyréthroïdes (QP53AC) 12
b) Formamidines (QP53AD) 14
c) Carbamates (QP53AE) 15
d) Composés organophosphorés (QP53AF) 16
e) Autres (QP53AX) 16
4. Ectoparasiticides systémiques (QP53B) 19
a) Inhibiteurs de la synthèse de chitine (QP53BC) 19
b) Isoxazolines (QP53BE) 20
c) Autres (QP53BX) 21
5. Endectocides : Lactones macrocycliques (QP54A) 22
a) Avermectines (QP53AA) 23
b) Milbémycines (QP53AB) 23
6. Récapitulatif 24
7. Résistances 26
B. Données de pharmacovigilance 26
1. Les autorisations de mise sur le marché des médicaments vétérinaires en France 26
a) Procédures pré-AMM 26
b) L'autorisation de mise sur le marché 27
c) Surveillance et actions post-AMM 28
2. La pharmacovigilance vétérinaire 29
a) Définition 29
b) Objectifs 30
3. Evénements indésirables 31
a) Terminologie 31
b) Effets indésirables graves 31
4. Le système de pharmacovigilance vétérinaire en France 31
a) Acteurs 31
(1) Les déclarants 32
(2) L'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire 33
(3) Le Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon 33
(4) Le comité de suivi du médicament vétérinaire 33
(5) Les titulaires d'AMM 33
b) Système d'imputation 34
c) La détection de signal 35

(1) Les signaux en Pharmacovigilance 35
(2) Données et Bases de Données 35
(3) Outils disponibles 35
5. Contexte de l'étude 36

DEUXIÈME PARTIE Étude rétrospective des déclarations spontanées d'effets indésirables graves concomitants à l'utilisation d'antiparasitaires externes 39

A. Matériel et méthode 39
1. Cas graves déclarés spontanément 39
2. Nombre d'animaux exposés aux différentes spécialités 39
B. Bilan des cas 40
1. Nombre de cas rapportés 40
2. Nombre de déclarations de cas par année 41
3. Incidence des cas selon la nécessité d'une prescription 42
4. Nombre de médicaments par cas 42
5. Répartition des cas en fonction de l'imputation 43
6. Symptômes rapportés 44
7. Délai d'apparition des effets indésirables 51
8. Âge des animaux 51
9. Poids des animaux 52
10. Race des animaux 53
11. Nombre de cas par médicament 53
C. Étude qualitative : comparaison des risques 54
1. Répartition des symptômes par principe actif 54
2. Proportional Reporting Ratio : cas des décès 55
D. Étude quantitative : évaluation de l'incidence 58
1. Par spécialité 58
2. Par voie d'administration 58
3. Par principe actif 60
E. Évolution du marché 63
1. Nombre de traitements par animal 63
2. Nombre d'animaux traités par présentation 63
F. Discussion 64
1. Biais de déclaration 64
2. Observations générales 65
3. Produits à doses non-unitaires (poudres, sprays, aérosols) 66
4. Cas de la lufénurone injectable chez le chat 67
5. L'indoxacarbe 68
6. Comprimés et mortalité 68
7. Praticiens, propriétaires et pharmacovigilance 69
8. Choix de l'APE 70

CONCLUSION 73
BIBLIOGRAPHIE 75
ANNEXES 84

LISTE DES ABBREVIATIONS

AINS : Anti Inflammatoires Non-Stéroïdiens
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire
Anses : Agence Nationale chargée de la Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APE : Antiparasitaire Externe
ATC : Anatomical Therapeutic Chemical (Système de classification des substances actives)
CPVL : Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon
CSP : Code de la Santé Publique
DAPP : Dermatite par Allergie aux Piqûres de Puces
EI : Evénement Indésirable
EMA : European Medicines Agency
PBO : Pipéronyl Butoxide
PSUR : Periodic Safety Update Report ou Rapport Périodique Actualisé de Sécurité
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
WHOCC : World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure chimique de l'amitraze
Figure 2 : Structure chimique du propoxur
Figure 3 : Structure chimique du dimpylate ou diazinon
Figure 4 : Structure du fipronil
Figure 5 : Structure du pyriprole
Figure 6 : Structure du méthoprène
Figure 7 : Structure du pyriproxifène
Figure 8 : Structure de l'imidaclopride
Figure 9 : Structure du dinotéfurane
Figure 10 : Structure chimique de l'indoxacarbe
Figure 11 : Structure chimique de la lufénurone
Figure 12 : Structure de l'afoxolaner, du sarolaner et du fluralaner
Figure 13 : Structure du nitenpyrame
Figure 14 : Structure des spinosynes A et D
Figure 15 : Structure de la sélamectine
Figure 16 : Structure de la milbémycine oxime (gauche) et de la moxidectine (droite)
Figure 17 : Pharmacovigilance et décisions
Figure 18 : Pharmacovigilance et cycle de vie du médicament
Figure 19 : Schéma récapitulant l'organisation de la pharmacovigilance en France
Figure 20 : Évolution du nombre de cas graves déclarés sur la période
Figure 21: Répartitions des cas graves selon leur imputation, l’espèce et la classe du médicament
Figure 22: Répartition des cas graves des QP53 par SOC chez le chien
Figure 23 : Répartition des cas graves des QP53 par SOC chez le chat
Figure 24 : Répartition des symptômes des QP53 chez le chien
Figure 25 : Répartition des symptômes des QP53 chez le chat
Figure 26 : Répartition des symptômes des QP54 chez le chien
Figure 27 : Répartition des symptômes des QP54 chez le chat
Figure 28 : Proportions cumulées du délai d'apparition des effets indésirables par classe
Figure 29 : Répartition des cas d'EI déclarés liés à l'utilisation de la perméthrine chez le chat

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principaux pyréthroïdes synthétiques
Tableau 2 : Récapitulatif des différentes familles d'antiparasitaires
Tableau 3 : Nombre de déclarations de pharmacovigilance par espèce et classe de molécule.
Tableau 4 : Répartition des cas graves chez les chats et chiens selon le type de produit
Tableau 5 : Nombre de cas graves déclarés par année, espèce et classe de médicament
Tableau 6 : Incidence des effets indésirables graves selon le mode de prescription des médicaments
Tableau 7 : Médicaments associés dans les déclarations
Tableau 8 : Répartition des cas graves par imputation
Tableau 9 : Répartition cas graves des QP54 par SOC et espèce
Tableau 10 : Répartition des cas par classe d'âge
Tableau 11 : Résultat des cas par poids et espèce
Tableau 12 : Pourcentage de symptômes dans les déclarations de cas graves par substance active ou combinaison de substances (Chat)
Tableau 13 : Pourcentage de symptômes dans les déclarations de cas graves par combinaisons de principes actifs (Chien)
Tableau 14 : PRR pour le symptôme "décès"
Tableau 15 : Incidence des décès pour les molécules soumises au PRR
Tableau 16 : Incidence d'EI graves déclarés par voie d'administration et espèce
Tableau 17 : Incidence des EI graves déclarés par formulation chez le chien et le chat
Tableau 18 : Incidence des EI graves déclarés par formulation
Tableau 19 : Incidence des EI graves déclarés par principe actif
Tableau 20 : Nombre moyen de traitements reçu par un animal français, par année et par espèce
Tableau 21 : Nombre d'animaux traités par type de présentation et par année

INTRODUCTION

Les chiens et les chats sont les hôtes d'ectoparasites, parmi lesquels les puces (*Ctenocephalides felis*) et les tiques (*Rhipicephalus sanguineus, Ixodes ricinus*). Ces parasites sont abondants en France métropolitaine, et puisqu'ils peuvent provoquer un prurit qui peut aller jusqu'à des lésions cutanées, en plus de transmettre des maladies vectorielles, la lutte prophylactique contre ces arthropodes s'est développée au cours des trois dernières décennies, aussi bien par la diversité des médicaments disponibles que par l'engagement des propriétaires en ce sens.

Ces dernières années de nombreuses innovations thérapeutiques sont apparues sur le marché, pour répondre aux besoins des propriétaires : des produits faciles d'utilisation, à longue durée. Ces produits sont des géants du médicament vétérinaire, et sont cités dans près de 25% des déclarations d'effets indésirables, dont certains sont graves voire parfois mortels. C'est pourquoi ce travail rétrospectif fut lancé par le département de Pharmacovigilance de l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire qui dépend de l'Anses.

La pharmacovigilance a pour objectif la surveillance des effets des médicaments vétérinaires et l'information sur le risque d'événement indésirable, en particulier grâce aux déclarations de pharmacovigilance qui signalent l'observation d'un effet indésirable susceptible d'être imputé à l'utilisation d'un médicament. Ce travail rétrospectif se limite ainsi aux déclarations d'effets indésirables graves lors d'utilisation d'antiparasitaires externes chez les carnivores, puisque les effets non-graves, qui sont les plus nombreux, sont assez bien connus et documentés dans les RCP. Les effets graves sont plus pertinents en termes de communication, aussi bien pour les praticiens que les propriétaires, et peuvent encourager une discussion entre prescripteur et utilisateur.

Nous commencerons par dresser l'inventaire du marché français actuel et décrire les principes actifs disponibles. Ensuite nous décrirons plus précisément le système français de pharmacovigilance, méconnu des vétérinaires. Puis nous étudierons plus précisément les déclarations pour évaluer d'éventuels risques auxquels la population canine et féline française serait exposée.

PREMIÈRE PARTIE
Étude Bibliographique

A. Pharmacologie des antiparasitaires

1. Historique

a) Développement des antiparasitaires externes vétérinaires

La lutte contre les arthropodes a débuté dans le domaine de l'agriculture : le défi était de protéger les plantes sur des énormes surfaces agricoles des parasites qui les détruisent. Lorsqu'on a retrouvé des arthropodes sur les animaux domestiques, et mesuré leur impact sur la santé animale, on a naturellement utilisé l'arsenal pharmacologique existant en l'adaptant à l'espèce cible. Depuis le marché évolue, éradique les anciennes molécules écotoxiques, favorise les formulations simples d'utilisation, et les laboratoires demeurent très actifs en recherche et développement de nouveaux médicaments antiparasitaires car le marché est large et prospère. En 2002, les parasiticides représentaient 28,9% du marché mondial du médicament vétérinaire (Ahmed et Kasraian, 2002).

La prévention des infestations par les puces et tiques des animaux de compagnie est à mettre en lien avec les maladies provoquées par ces arthropodes. Pour les puces, en plus de l'observation de ces insectes ou de leurs déjections dans le pelage de l'animal, elles peuvent provoquer des anémies en cas d'infestation massive sur un animal jeune ou en mauvaise santé, elles sont le vecteur du *Dipylidium caninum*, et le prurit que manifestent les animaux infectés est déplaisant pour le propriétaire, inconfortable pour l'animal et peut parfois même évoluer jusqu'à des lésions graves en cas de Dermatite par Allergie aux Piqûres de Puces (DAPP). C'est un motif de consultation très courant et la prévalence des infestations de puces chez le chien est en augmentation depuis 2006 dans les observations de l'école vétérinaire de Nantes (Bailhache, 2015).

Les tiques quant à elles, transmettent diverses maladies vectorielles, en particulier la Piroplasmose, une parasitose grave et mortelle chez le chien si non traitée qui a jusqu'à 16% de prévalence dans certains départements (Chao, 2012), mais également Ehrlichiose, Hémobartonellose, …

En médecine vétérinaire, pour avoir une bonne observance et donc un traitement efficace, il faut un produit facile d'utilisation pour le propriétaire. De plus il faut bien évidemment assurer la sécurité du produit pour le patient et le manipulateur (soit le propriétaire, soit les vétérinaires et assistants qui sont alors exposés chroniquement). Les produits administrés par voie cutanée posent différents problèmes (Snyder *et al.*, 2007): des contacts humains trop précoces avec les animaux après traitement peuvent mener à des expositions voire intoxications accidentelles des manipulateurs parmi lesquels les enfants du foyer (Jennings *et al.*, 2002), des cas d'intoxication à la perméthrine par contact secondaire d'un chat avec un chien traité sont également rapportés à l'Anses-ANMV et documentés (Gleadhill, 2004). De plus il existe des effets indésirables qui bien que non-graves sont esthétiquement peu plaisants (décoloration cutanée, alopécie, prurit ou érythème au point d'application…) et peuvent décourager les propriétaires. Les laboratoires ont ainsi rapidement multiplié les voies d'administration des médicaments (par voie orale, injectable) pour diversifier l'offre aux propriétaires.

Ainsi pour favoriser l'observance du traitement, il faut des formulations pratiques pour le propriétaire (bonne conservation au domicile du propriétaire, traitement ponctuel avec la durée d'action la plus longue possible, voie d'administration facile avec le moins d'exposition du propriétaire au principe actif…), commercialement intéressantes (action rapide, prix avantageux), mais également adaptées au patient pour la sécurité d'utilisation. En effet les événements indésirables sont souvent dose-dépendants et jamais complètement exclus. Or les chiens pèsent de 2 à 80 kilogrammes et souvent ces produits nécessitent différentes présentations pour satisfaire tous les représentants de l'espèce tout en assurant une bonne innocuité, ce qui engendre des coûts supplémentaires pour le laboratoire (Ahmed et Kasraian, 2002 ; Woods *et al.*, 2011).

Les insecticides ou pesticides étant assez ubiquitaires par leur utilisation aussi bien en médecine humaine qu'animale mais également en agriculture, et présentant une évolution rapide avec des exigences récentes vis-à-vis des effets environnementaux, de nombreuses ressources en ligne mises à jour par des scientifiques du domaine sont disponibles. À noter le travail d'Alan Wood, membre du comité ISO qui attribue les noms courants aux pesticides, qui tient un très pratique Compendium des Noms Communs des Pesticides (Wood, n.d.) ; également le Docteur en sciences naturelles Pablo Junquera, ancien employé de laboratoires en recherche et développement d'insecticides pour la santé animale, aujourd'hui consultant indépendant, qui maintient à jour un site sur les antiparasitaires pour animaux (Junquera, n.d.).

b) Diversité du marché

Le marché des APE pour carnivores domestiques en France est en effet très varié : plus de 450 spécialités autorisées avec plus d'une trentaine de combinaisons différentes de principes actifs. Ces derniers ont des types d'action différents : adulticide, larvicide et/ou ovicide. Un certain nombre de spécialités ont ainsi une combinaison de principes actifs des deux classes pour assurer l'éradication durable des puces en paralysant les adultes et empêchant la reproduction. Les spécialités uniquement larvicides représentent un nombre très réduit de spécialités. Les principes actifs correspondants sont méthoprène, lufénurone et pyriproxifène. Seuls ces deux derniers se retrouvent seuls dans des spécialités. Le pyriproxifène et le méthoprène se trouvent en outre utilisés en combinaison avec d'autres principes actifs dans certains médicaments afin d'améliorer la couverture prophylactique de l'animal. La plupart des principes actifs demeurent néanmoins adulticides, ce qui est plus efficace, les larvicides étant utiles plus en prévention d'infestation que pour éliminer des puces préexistantes.

Le marché présente également de nombreuses voies d'administration possibles. Les premiers produits autorisés en France furent les poudres, aérosols, shampooings dès les années 80. En 1984 furent lancés les premiers colliers antiparasitaires, en 1992 les solutions buvables et en 1993 les premiers comprimés pour chien. Il faut noter qu'au début les produits commercialisés concernaient principalement le chien pour des raisons de marché, les chats étant autrefois moins populaires et moins médicalisés qu'aujourd'hui. Les premiers spot-on commercialisés en France étaient à base de fenthion (organophosphoré) en 1985 ; ceux au fipronil furent autorisés en 1996. En 1998 la voie injectable fut adaptée pour un principe actif préexistant, et en 2001 le prémélange médicamenteux fut lancé pour le chien. Enfin, depuis 2011 sont autorisés des comprimés adulticides à longue rémanence (> 1 mois).

Nous pouvons constater que si certains produits furent un grand succès commercial (les pipettes de fipronil par exemple), d'autres innovations ont moins convaincu le public. L'aliment médicamenteux et sa perspective d'avoir des gammes de croquettes qui traitaient directement le chien contre les puces aurait pourtant pu plaire à une certaine part de la clientèle, ou bien

l'injectable et sa longue rémanence, l'acte pouvant de plus justifier l'intervention d'un vétérinaire. Les principes actifs à action combinée font partie d'une unique classe chimique qui ne voit plus d'innovations ; ces dernières se concentrent ainsi sur les ectoparasiticides, quitte à les associer ensuite avec des molécules actives sur les parasites internes. De même, les nouveaux principes actifs développés sont tous adulticides car permettant un soulagement rapide des animaux, et sont éventuellement combinés aux plus anciens principes actifs sur les œufs et/ou larves pour assurer une meilleure efficacité.

Aujourd'hui, comme nous allons le voir, les produits dominants sur le marché sont les pipettes suivies par les comprimés, et la part d'adulticides sur le marché est largement majoritaire, le fipronil étant le plus répandu (en comptant ses associations).

c) Codes ATCVet

Le système de classification Anatomical Therapeutic Chemical (ou ATC) est développé par le World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHOCC) situé en Norvège à Oslo. Les années 60 et leurs premiers symposiums européens ayant montré des consommations médicamenteuses de la population inégales entre les différentes régions, le développement d'une classification internationale des médicaments fut décidé afin de permettre une harmonisation des observations mondiales, en vue de leur analyse (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2015).

Ce code, au départ appliqué dans la pharmacie humaine, associe une lettre au groupe anatomique (généralement un système d'organes), puis deux chiffres au sous-groupe pharmacologique ou thérapeutique principal, puis deux lettres pour des sous-groupes chimiques, pharmacologiques ou thérapeutiques, et enfin une lettre pour la substance exacte.

Les codes ATCVet reprennent cette classification mais commencent par un Q pour indiquer qu'il s'agit de médicaments vétérinaires, et présentent certaines particularités et exceptions (Dahlin *et al.*, 2001).

La lettre P correspondant aux antiparasitaires, insecticides et répulsifs, les médicaments qui nous intéressent ici se retrouveront dans la classification aux codes QP. Ces codes ATC sont révisés et mis à jour chaque année. La classification ATCVet 2016 des QP est la suivante (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2016):

QP51 Antiprotozoaires
QP52 Anthelminthiques
QP53 Ectoparasiticides, insecticides, répulsifs
QP54 Endectocides

Les produits inclus dans ce travail seront donc les QP53 ainsi qu'une partie des QP54, certaines molécules ayant une activité combinée sur des parasites internes et externes.

2. Spécialités disponibles en France

Les substances actives de ces classes ne sont pas forcément commercialisées sur le territoire français : par exemple, les classes QP53AA (Produits contenant du Soufre), QP53AB (Produits contenant du Chlore), QP53BB (Composés organophosphorés pour usage systémique), QP53G

(Répulsifs) ne sont pas disponibles en tant que médicament vétérinaire en France. De plus, cette étude s'intéressant à l'utilisation d'antiparasitaires externes chez le chat et le chien, pour lesquels l'arsenal thérapeutique à disposition des vétérinaires demeure assez large, nous allons retenir uniquement les médicaments autorisés dans ces espèces.

Néanmoins, il faut noter que cette classe de médicaments fait l'objet d'une disposition originale dans l'arsenal thérapeutique vétérinaire : depuis 1978, l'article L5143-2 du CSP[1] précise que la délivrance de produits antiparasitaires sans ordonnance destinés au traitement externe des animaux de compagnie peut éventuellement être effectuée par d'autres acteurs que le pharmacien ou le vétérinaire. Ils sont alors en vente libre en animaleries, supermarchés, jardineries ou sur internet. Certains médicaments sont protégés et demeurent à délivrance obligatoire en cabinet vétérinaire ou en pharmacie, avec ordonnance ou non. Ils sont précisés par les articles L5141-5 et L5143-5 : si l'AMM indique qu'ils ne sont pas à utiliser en l'état sur l'animal ou s'ils sont soumis à prescription obligatoire (en particulier lorsque la substance active est autorisée sur le marché vétérinaire depuis moins de 5 ans).

Comme vu précédemment, un certain nombre de ces molécules, en particulier d'usage topique, sont anciennes sur le marché et donc une grosse proportion de ces médicaments échappe à la prescription et la vigilance vétérinaire. Les médicaments sans prescription sont eux soit vendus dans le circuit éthique soit, lorsqu'ils bénéficient de la dérogation éventuellement dans les animaleries, jardineries, supermarchés... C'est le titulaire d'AMM qui choisit alors son ou ses circuit(s) de distribution (certains titulaires possédent même différentes « gammes » d'un même produit selon le circuit de distribution) sans faire l'objet d'aucun signalement particulier à l'ANMV.

La liste des médicaments antiparasitaires externes autorisés en France au 1er janvier 2016 se trouve en annexe : l'annexe I contient les spécialités ectoparasiticides à ordonnance obligatoire, l'annexe II contient les spécialités endectoparasiticides, pour l'instant tous à ordonnance obligatoire et l'annexe III contient les spécialités sans ordonnance obligatoire. Seule une minorité des spécialités font l'objet d'ordonnances obligatoires. Les principes actifs présents dans ces spécialités vont faire l'objet d'une description plus précise.

Ces spécialités sont en grande majorité neuro-actives et agissent sur un nombre limité de récepteurs (Casida et Durkin, 2013). L'évolution et l'innovation thérapeutique passe par la découverte de nouvelles molécules (par exemple la très récente famille des isoxazolines), mais se traduit principalement par une meilleure innocuité des produits pour l'animal et l'utilisateur (Ahmed et Kasraian, 2002 ; Hovda et Hooser, 2002) et d' associations nouvelles de principes actifs (Beugnet et Franc, 2012 ; Bouhsira *et al.*, 2012).

3. Ectoparasiticides et insecticides topiques (QP53A)

a) Pyréthrines et pyréthroïdes (QP53AC)

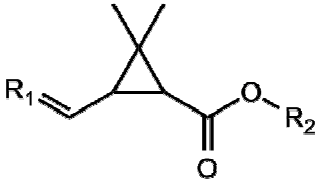
Ce groupe dérive des **pyréthrines**, un ensemble de substances naturelles issues des fleurs de pyrèthre, qui rassemblent quelques plantes Astéracées. (Wonner, 1991). Mais malgré leur usage millénaire, les pyréthrines naturelles présentaient une faible stabilité chimique et en particulier lors d'exposition lumineuse et une durée de *knock-down* (ou paralysie) courte (Schleier et Peterson, 2011), ce qui a mené au développement de **pyréthroïdes synthétiques**. Actuellement, les

[1] Code de la Santé Publique

substances disponibles sur le marché français pour nos espèces d'intérêt sont la **tétraméthrine**, la **deltaméthrine**, la **perméthrine**, la **fluméthrine** et la **bioalléthrine** (figure 1).

Les pyréthroïdes sont divisés en deux : la classe I (par exemple la perméthrine et la tétraméthrine) n'a pas de groupe α-cyanure sur la moitié phenoxybenzyl, tandis que la classe II en présente un (par exemple la deltaméthrine et la fluméthrine). Les deux classes sont très liposolubles, pénètrent facilement dans l'épiderme et peuvent diffuser dans le système nerveux à partir des structures sensorielles, aussi bien chez les vertébrés que les invertébrés, et agissent ainsi par contact ou ingestion sur les puces et les tiques (Puyt et Pouliquen, 2015). L'inhalation des pyréthroïdes est possible mais faible car ils sont très peu volatils, et leur ingestion semble augmenter leur toxicité.

Tableau 1 : Principaux pyréthroïdes synthétiques



Molécule	R1	R2
Bioalléthrine		
Deltaméthrine		
Fluméthrine		
Perméthrine		
Tétraméthrine		

Bien que les deux classes aient une action par liaison sur les canaux sodium voltage-dépendants (Soderlund et Bloomquist, 1989), la classe I provoque une légère élongation du temps d'ouverture des canaux, tandis que la classe II qui provoque une élongation significative de l'ouverture entraîne un blocage des potentiels d'action par dépolarisation. L'action sur les parasites est paralytique dans les deux cas, et ne fonctionne ainsi que sur les adultes ou les derniers stades

larvaires, mais cela explique les tableaux cliniques différents en cas d'intoxication des mammifères hôtes avec des tremblements corporels (syndrome T) pour la classe I, et des salivations et mouvements incoordonnés (syndrome CS) pour la classe II. Il y a d'autres effets suspectés mais d'action mineure : action de la classe II sur les canaux membranaires d'ions chlorure, inhibition de la Ca-ATPase…

Les mammifères possèdent plusieurs isoformes des récepteurs ciblés par les pyréthroïdes et sont donc moins sensibles que les insectes à ces substances. De plus, les pyréthroïdes sont rapidement dégradés dans le sang et le foie par les mammifères et oiseaux et sont donc globalement peu toxiques. Néanmoins, le chat présente une grande sensibilité à la perméthrine dont l'origine n'est pas complètement identifiée (Delhaye, 2008) même si l'on suspecte une déficience de glucoronidation (Boland et Angles, 2010). Cela est la source de beaucoup d'intoxications accidentelles malgré une signalétique dédiée et des mesures de communication ; les praticiens sont régulièrement appelés à redoubler de vigilance et à bien informer les clients de ces risques lorsqu'ils travaillent avec des foyers possédant chien et chat, d'autant plus que les produits à base de perméthrine peuvent être en vente libre.

Les pyréthroïdes sont parfois associés au **pipéronyl butoxide (PBO)**, un synergiste sans action pesticide propre, qui permet d'améliorer l'action de cette famille en augmentant le taux de pénétration de la cuticule des insectes par inhibition du cytochrome P450 et en diminuant la dose nécessaire pour atteindre un effet. De plus, même si le PBO n'augmente pas la toxicité pour les mammifères, il est bien un synergiste pour les organismes aquatiques en particulier invertébrés (Jones *et al.*, 1998).

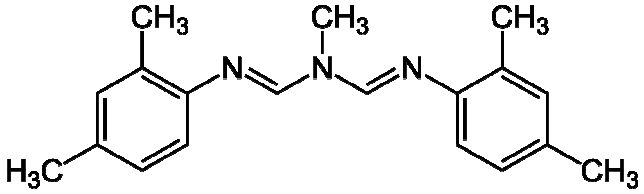
Les pyréthroïdes persistent peu dans l'environnement. Mais en raison de leur large spectre ils demeurent très toxiques pour les arthropodes terrestres non ciblés, par exemple les abeilles, et les organismes aquatiques. La recherche commerciale sur les pyréthroïdes a majoritairement cessé depuis la fin des années 1990 mais quelques espoirs existent avec les pseudo-pyréthroïdes qui montrent une toxicité moindre pour les organismes aquatiques.

Malheureusement, des résistances aux pyréthroïdes surgissent, soit par multiplication des canaux sodiques voltage-dépendants, soit par résistance métabolique *via* enzymes détoxifiantes, oxidases et sur-transcription de certains CYP (Daborn *et al.*, 2002), ou pénétration trans-cuticulaire diminuée (Ottea *et al.*, 2000). Cette classe étant très utilisée en médecine humaine également, en particulier la perméthrine pour lutter contre la gale et les maladies transmises par vecteurs (vaporisation sur vêtements et moustiquaires), il est important que les populations d'insectes conservent une sensibilité.

b) Formamidines (QP53AD)

Dans cette classe n'est commercialisé que l'**amitraze** (figure 2), avec uniquement des AMM pour les chiens. Ce principe actif est particulièrement efficace contre les *Demodex* et présente également une activité contre les tiques.

Figure 1 : Structure chimique de l'amitraze



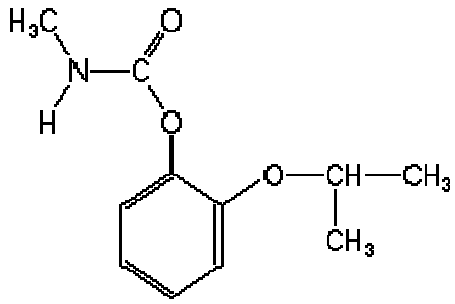
L'amitraze est très vite dégradé après absorption orale (Gunaratnam *et al.*, 1983), et l'absorption est rapide par voie cutanée. Il est métabolisé par le foie et l'excrétion est à la fois urinaire et fécale. L'amitraze agit comme un stimulateur des α2-adrénorécepteurs (Cullen et Reynoldson, 1990) : il interagit avec les récepteurs octopaminergiques du système nerveux central et inhibe les monoamines oxydases et la synthèse de prostaglandines (Bonsall et Turnbull, 1983). Il est du coup recommandé de faire attention en cas d'utilisation sur un animal traité à l'amitraze d'anesthésiques agissant sur ces mêmes récepteurs. Les formamidines agissent en modifiant le comportement du parasite (qui se détache de son hôte et ne se rattache plus) et en diminuant la fécondité et bloquant l'éclosion des œufs (Hollingworth, 1976).

Les principaux effets indésirables rapportés sur les carnivores (le chat étant plus sensible que le chien, ce que l'on suppose être lié au léchage et *grooming* plus présent dans cette espèce) sont une léthargie, un manque d'appétit, des vomissements, une bradycardie, une hypotension. Des effets locaux d'irritation sont également rapportés. L'antidote est la yohimbine ou l'atipamézole, qui agissent de façon antagoniste sur les α2-adrénorécepteurs (Schaffer *et al.*, 1990). Un grand intérêt a été porté à la combinaison entre l'amitraz et d'autres molécules, en particulier le fipronil et le méthoprène, aujourd'hui commercialisé sous le nom de Certifect® (Baggott *et al.*, 2011 ; Baker *et al.*, 2011 ; Beugnet et Franc, 2012 ; McCall *et al.*, 2011).

c) Carbamates (QP53AE)

Dans cette classe n'est commercialisé que le **propoxur** (figure 3), avec uniquement des AMM pour les chats. C'est une molécule insecticide, qui est donc efficace contre les puces (Miller *et al.*, 1977).

Figure 2 : Structure chimique du propoxur

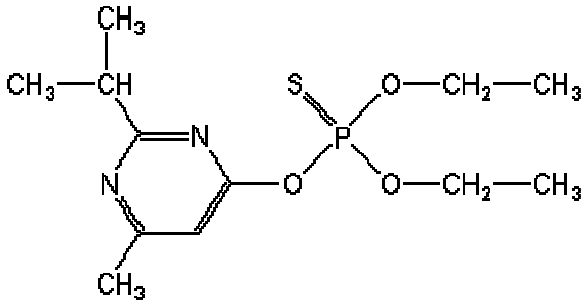


Les carbamates ont une durée d'action courte, 2 à 4 jours : en effet les animaux ne montrent aucune rétention de ces substances, elles sont mal absorbées à travers la peau et restent sur le pelage et elles se dégradent rapidement. Leur mode d'action est une inactivation réversible de l'acétylcholinestérase : cela provoque l'impossibilité pour les neurones cholinergiques de retourner à leur état de repos après l'activation et cause des troubles neurologiques létaux chez les insectes, mais des résistances à ces molécules sont rapportées (Rust, 2016). Lorsqu'ingéré par l'animal traité, il est rapidement excrété dans les urines. Les effets indésirables rapportés sont des tremblements, une incoordination motrice, une hypothermie et une augmentation des sécrétions. L'antidote est le sulfate d'atropine, mais les capacités anti-oxydantes du pollen d'abeille ont également montré un effet protecteur chez le rat (Eraslan *et al.*, 2009).

d) Composés organophosphorés (QP53AF)

Dans cette classe n'est commercialisé que le **dimpylate** ou **diazinon** (figure 4), avec des AMM pour chiens et chats, pour efficacité contre les puces et modérément contre les tiques.

Figure 3 : Structure chimique du dimpylate ou diazinon



Les composés organophosphorés agissent par inhibition irréversible de l'acétylcholinestérase, ce qui provoque une défaillance létale du système nerveux central des insectes (Fournier et Mutero, 1994). Le diazinon subit dans les organismes une oxydation en diaxozon, beaucoup plus toxique. Une faible quantité seulement passe dans le sang après traitement topique, les effets indésirables résultent donc d'un surdosage massif ou d'une ingestion du produit. Il est alors dégradé lentement par des hydrolases du foie chez les mammifères, et cette voie métabolique n'existant pas chez les insectes elle permet une accumulation du principe actif dans ces espèces. En conséquence il est également très toxique pour les oiseaux et modérément pour les organismes aquatiques. Une résistance par mutation du récepteur est identifiée chez certains insectes (Temeyer *et al.*, 2008) ; cela en plus de sa toxicité environnementale explique sa perte de popularité sur le marché.

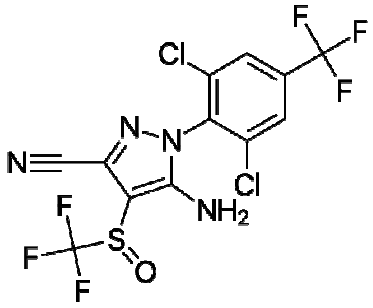
Les carnivores domestiques intoxiqués peuvent présenter tremblements, hypersalivation, anorexie, léthargie, mydriase et vomissements (Frick *et al.*, 1987). Le diazinon persiste des semaines voire des mois dans l'environnement et peut pénétrer dans le sol et se dissoudre dans l'eau. (Kunz et Kemp, 1994). L'antidote est le sulfate d'atropine qui réduit les effets de l'intoxication en bloquant les récepteurs muscariniques à l'acétylcholine qui seraient sinon sur-stimulés par l'accumulation d'acétylcholine, mais le pralidoxime (un réactivateur de l'acétylcholinestérase) peut également être utilisé seul ou en association avec l'atropine (Dressel *et al.*, 1982 ; Gupta, 2014 ; Shlosberg *et al.*, 1997).

e) Autres (QP53AX)

Le **fipronil** (figure 5) est un insecticide de la famille des phénylpyrazoles (Moffat, 1993), autorisés depuis 1994 en France pour les chiens et chats contre puces et tiques. Il possède une action par contact et ingestion sur le système nerveux central des arthropodes en bloquant les canaux chlorure GABA-dépendants (Cole *et al.*, 1993) ainsi que les canaux chlorures glutamate-dépendants ; ces derniers n'existant pas chez les mammifères (chez qui le produit est très bien toléré hormis par le lapin) cela expliquerait la spécificité du fipronil sur les insectes (Raymond-Delpech *et al.*, 2005) en plus d'une affinité plus grande pour les récepteurs GABA-dépendants des insectes. Les arthropodes ont alors une hyperactivité neurale. Il est disponible en spot-on et spray, pour répartir le produit, car il est en effet peu volatil.

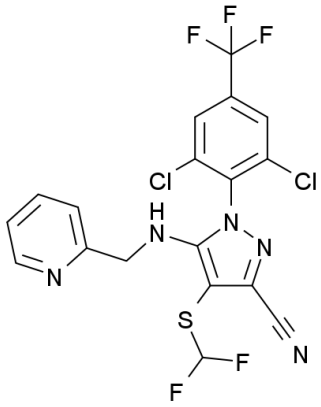
Néanmoins, cet insecticide agit assez lentement (Postal *et al.*, 1995) ; il commence en effet par diffuser puis est concentré dans les glandes sébacées dont il est relâché au fur et à mesure et passe très mal la barrière cutanée (Cochet *et al.*, 1997). Cela lui confère une résistance aux lavages. Lorsqu'appliqué régulièrement, des symptômes locaux d'irritation, érythème et prurit peuvent apparaître. Mais les événements indésirables surviennent principalement en cas d'ingestion (nécessitant de faire bien attention au léchage) ou de surdosage (auquel les animaux jeunes sont plus sensibles) et on peut alors avoir hyper-salivation, ataxie, abattement, hyperesthésie, symptômes nerveux ou vomissements. Lorsqu'ingéré, une faible part est métabolisée et l'excrétion est fécale.

Figure 4 : Structure du fipronil



Le fipronil est tout de même assez dangereux pour l'environnement, en particulier très toxique pour les poissons où il se bio-accumule, ainsi que pour les abeilles (Tingle *et al.*, 2003). Il semble présenter également une action sur le système endocrine des mammifères et perturber la reproduction (Ohi, 2004). Il est ainsi interdit d'usage chez les animaux de production aux USA et dans l'Union Européenne, mais reste autorisé dans la plupart des pays d'Amérique Latine. De plus des résistances d'arthropodes à cette substance par mutation du récepteur cible sont connues et se développent (Bass *et al.*, 2004 ; ffrench-Constant *et al.*, 1993 ; Hosie *et al.*, 1995 ; Miller *et al.*, 2013).

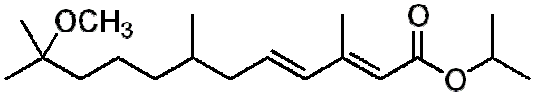
Figure 5 : Structure du pyriprole



Le **pyriprole** (figure 6) est également un phénylpyrazole, il présente donc le même profil pharmaceutique que le fipronil (Barnett *et al.*, 2008 ; Schuele *et al.*, 2008). Il est autorisé en France depuis 2006 dans des spot-on pour chiens (Gilleard, 2006). Il n'est pas utilisé en agriculture ou dans les habitations, mais uniquement chez le chien et dans quelques pays uniquement, ce qui fait que peu de données sont disponibles à son propos. Mais le mécanisme d'action reste lui ancien, et provient d'une classe bien connue, on suppute donc son action réelle et ses conséquences à partir des connaissances sur le fipronil.

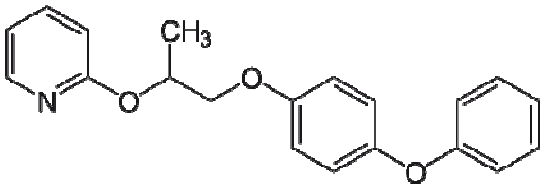
Pour contrecarrer le développement de résistance et la baisse d'efficacité associée du produit, le fipronil peut être combiné à d'autres substances (Baggott *et al.*, 2011 ; Baker *et al.*, 2011 ; Beugnet et Franc, 2012 ; Doyle *et al.*, 2005 ; McCall *et al.*, 2011 ; Prullage *et al.*, 2011). Le **méthoprène** (figure 7) est utilisé dans ce cadre : c'est un analogue de l'hormone juvénile des insectes qui maintient alors l'insecte en pupe ou larve et l'empêche de devenir adulte, ayant alors une action larvicide et ovicide (Chamberlain, 1975 ; Downer *et al.*, 1975). Cela facilite le contrôle de la population des puces le temps que le fipronil fasse effet. Il semble de plus très peu toxique (Madder et Lockhart, 1980 ; Quistad, 1975 ; Schooley *et al.*, 1975).

Figure 6 : Structure du méthoprène



Le **pyriproxifène** (figure 8) est également un analogue de l'hormone juvénile et présente la même action que le méthoprène. En France, il est commercialisé seul ou associé à d'autres principes actifs, pour une action contre les puces. Début 2016 le produit fut cité d'après certaines rumeurs comme participant à l'épidémie de microcéphalies en Amérique latine, attribuées au virus Zika, ce qui fut démenti.

Figure 7 : Structure du pyriproxifène

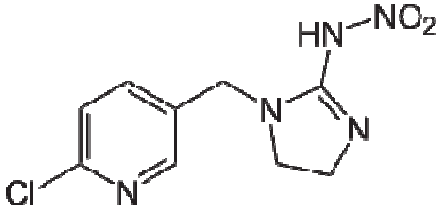


L'**imidaclopride** (figure 9) est un insecticide autorisé depuis 1997 en France, avec actuellement des indications pour chats et chiens contre les puces sous forme spot-on. Il est liposoluble et se répartit dans les couches superficielles de l'épiderme, résistant ainsi aux lavages. En cas d'ingestion il est excrété par voie urinaire après métabolisation hépatique.

C'est un néonicotinoïde : il agit de façon agoniste sur les récepteurs nicotoniques à l'acétylcholine avec une affinité plus forte pour ceux des insectes que des vertébrés (Matsuda *et al.*, 2001 ; Narahashi, 1996 ; Tomizawa et Casida, 2005, 2003). Les cellules nerveuses sont sur-stimulées, menant à la paralysie puis la mort de l'insecte infecté.

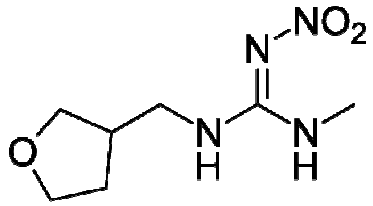
Les événements indésirables rapportés sont une hyper-salivation en cas d'ingestion ou de léchage, des réactions cutanées locales telles que alopécie, rougeur, démangeaisons, lésions cutanées, et des symptômes neurologiques rares tels qu'incoordination, tremblements, dépression, agitation (Wu *et al.*, 2001). L'imidaclopride est toxique pour les abeilles et organismes aquatiques et est partiellement soluble dans l'eau, en plus de posséder une longue rémanence dans l'environnement. Des résistances de certaines espèces, bien que rares, ont été mises en évidence, avec une suspicion de résistances croisées (Liu *et al.*, 2006 ; Nauen et Denholm, 2005).

Figure 8 : Structure de l'imidaclopride



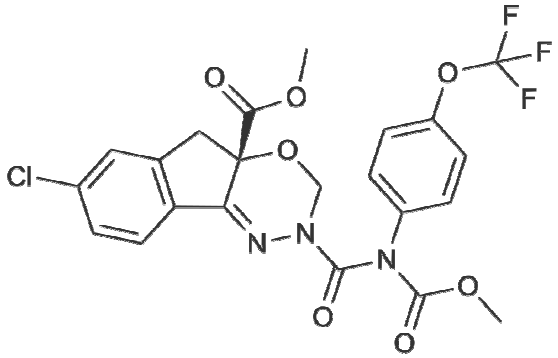
Le **dinotéfurane** (figure 10) est également un néonicotinoïde, similaire à l'imidaclopride aussi bien dans son mode d'action (Iwasa *et al.*, 2004 ; Mori *et al.*, 2002), dans sa pharmacocinétique, dans ses indications que dans ses effets indésirables. En France il est approuvé, en association avec le pyriproxifène *a minima*, en spot on pour chiens et chats. En cas d'ingestion il est excrété par voie urinaire sans transformation.

Figure 9 : Structure du dinotéfurane



L'**indoxacarbe** (figure 11) fait partie de la famille des oxadiazines, classe d'insecticides découverte vers la fin des années 1990. Elle se présente sous forme de spot-on pour chiens et chats, contre les puces. Le principe actif reste à la surface de la peau, une petite partie peut être ingérée en cas de léchage et sera alors métabolisée par le foie et excrétée dans les selles. C'est en réalité une pro-drogue : elle nécessite une ingestion et une transformation chimique par les enzymes estérases des insectes pour devenir toxique. La substance peut alors bloquer les canaux sodiques voltage-dépendants de certaines cellules nerveuses (mais avec un mécanisme différent des pyréthroïdes), menant à la paralysie et à la mort du parasite (McCann *et al.*, 2001 ; Wing *et al.*, 2000).

Figure 10 : Structure chimique de l'indoxacarbe



Les événements indésirables rapportés sont une hyper-salivation en cas d'ingestion, éventuellement une réaction locale transitoire d'irritation, d'érythème ou d'alopécie, et chez le chat des signes neurologiques sont également observés tels qu'incoordination, tremblements, ataxie, troubles de la vision, vomissements, anorexie (Zhao *et al.*, 1999)…

Bien que la résistance ne soit pas croisée avec les pyréthroïdes, elle peut exister comme le montrent des expériences de sélection in vitro (Shono *et al.*, 2004). Le PBO participe alors à réduire cette résistance.

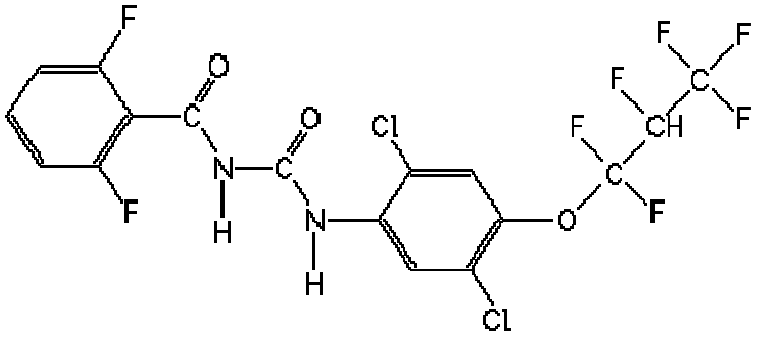
4. Ectoparasiticides systémiques (QP53B)

a) Inhibiteurs de la synthèse de chitine (QP53BC)

Développé depuis 1985, le seul principe actif de cette classe commercialisé en France, aussi bien pour chiens que chats est la **lufénurone** (figure 12). Elle est stockée dans le tissu adipeux des animaux et permet une libération progressive dans le sang : elle possède une durée d'action très

longue pour sa forme injectable, en étant ensuite ingérée par les puces adultes lorsqu'elles se nourrissent. La substance intègre alors les œufs, à leur éclosion les larves se voient incapables de construire leur exosquelette puisque la synthèse de chitine est inhibée, et meurent (Hink *et al.*, 1994 ; Riddiford *et al.*, 2010 ; Shipstone et Mason, 1995 ; Zhou *et al.*, 1998). Le traitement est donc larvicide et ovicide et son efficacité maximale est atteinte au bout de 3 semaines environ ; un traitement curatif peut alors nécessiter de combiner la lufénurone à d'autres principes actifs en cas de trop grande infestation.

Figure 11 : Structure chimique de la lufénurone



Les effets indésirables rapportés concernent uniquement la forme injectable et sont dus à la voie d'administration avec des réactions au point d'injection. L'élimination est lente et le produit, non métabolisé, est excrété par les selles.

b) Isoxazolines (QP53BE)

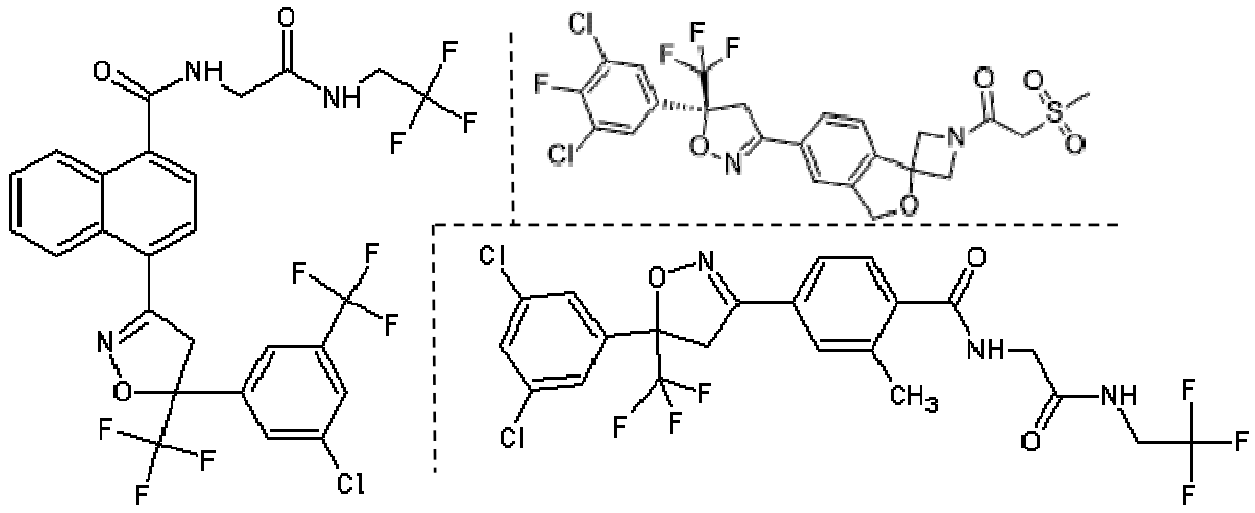
Cette classe récente d'antiparasitaires a été lancée dans les années 2010. De cette classe sont approuvés le **fluralaner**, l'**afoxolaner** et le **sarolaner** (figure 13), tous en comprimés pour chiens et contre puces et tiques. En 2016 vient d'être approuvé par la Commission Européenne sur conseil du Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) le fluralaner en spot-on pour les chats et chiens (European Medicines Agency, 2016a).

Les isoxazolines sont des insecticides et acaricides à action non-compétitive sur les récepteurs GABA (Gassel *et al.*, 2014), avec une sélectivité plus forte pour ceux des arthropodes que des mammifères et une activité présente pour des concentrations nano-molaires (Mitchell *et al.*, 2014). Cela bloque de façon antagoniste les canaux chlorures ligand-dépendants des cellules nerveuses et musculaires et empêche la transmission neuronale (Ozoe *et al.*, 2010), leur conférant une action contre les adultes et les larves. Même si les canaux concernés sont identiques, le site d'action est différent de celui des cyclodiènes et phénylpyrazoles (fipronil), auxquels les insectes ont rapidement présenté des résistances par mutation du récepteur (García-Reynaga *et al.*, 2013 ; Shoop *et al.*, 2014). Le principe actif s'accumule majoritairement dans la graisse des animaux traités, puis le foie, les muscles et les reins. Il est libéré lentement dans le sang de l'animal à une concentration efficace pendant 1 mois après ingestion du comprimé et on le trouve principalement lié à des protéines sanguines (Six *et al.*, 2016). L'élimination est principalement fécale.

Suite à la découverte de leur efficacité sur les insectes, des applications aux carnivores domestiques ont été recherchées avec succès. Les effets indésirables connus avec ces molécules sont principalement gastro-intestinaux et bénins (vomissements, diarrhée) mais des cas de prurit, léthargie ou anorexie sont rapportés dans le RCP. Il y a peu de données sur leur toxicité pour

l'environnement en raison de leur voie d'administration, mais au vu du mode d'action de cette famille, ils sont potentiellement très toxiques pour les arthropodes et organismes aquatiques.

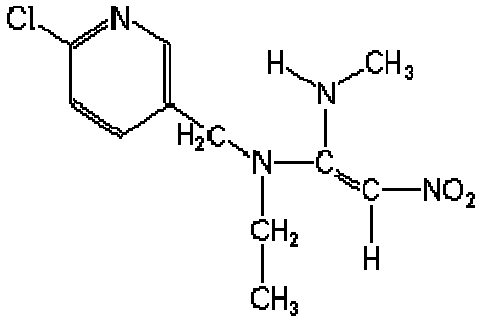
Figure 12 : Structure de l'afoxolaner (gauche), du sarolaner (haut droit) et du fluralaner (bas droit)



c) Autres (QP53BX)

Le **nitenpyrame** (figure 14) est un néonicotinoïde agoniste des récepteurs à l'acétylcholine auxquels il se lie irréversiblement, avec là encore une plus grande affinité pour ceux des insectes que des mammifères (Nagata *et al.*, 1999). Les cellules nerveuses sont sur-stimulées et mènent à la paralysie et la mort de l'insecte ; il agit sur les puces (Tinembart et Tashiro, 2000). Il s'administre oralement, est rapidement concentré dans le sang et fait effet à partir de 30 minutes et jusqu'à 48 heures après administration (Rust *et al.*, 2003). C'est un des produits les plus rapides du marché avec 99% d'élimination des puces au bout de 4h. L'élimination est rénale. Les effets indésirables connus sont des démangeaisons après administration suite à la réaction des puces au produit et éventuellement une hyperactivité concomitante. Il a peu d'action environnementale d'autant plus vu sa voie d'utilisation et est peu toxique pour les animaux aquatiques.

Figure 13 : Structure du nitenpyrame



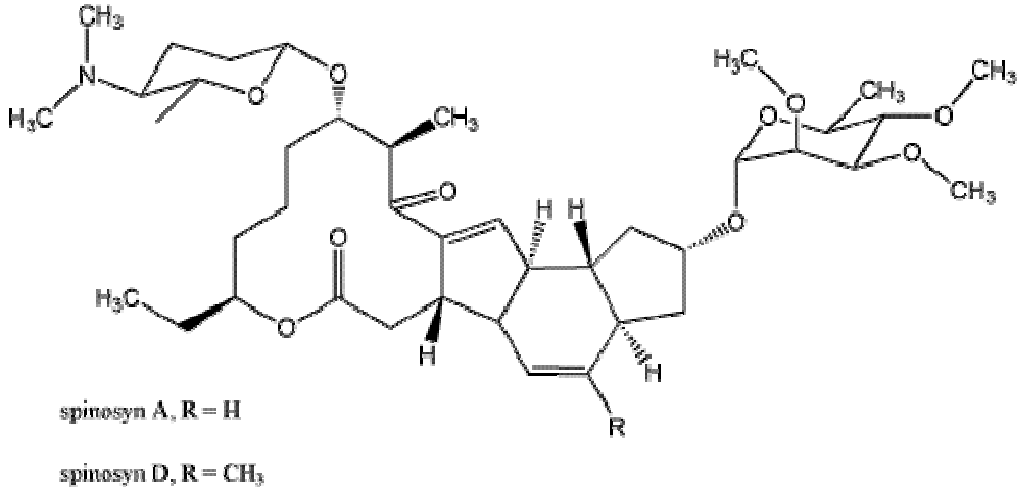
Le **spinosad** (figure 15) est un insecticide actif sur les puces fait de deux molécules qui proviennent de la fermentation d'une bactérie commensale, *Sacharropolyspora spinosa*. La spinosyne A est le composant principal (50 à 95% du spinosad d'après l'IUPAC) et la spinosyne D est minoritaire (Hertlein *et al.*, 2011). Son mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé : il n'affecte pas toutes les espèces d'insectes au même stade de développement (Cisneros *et al.*, 2002), et bien qu'il active dans les cellules neurales les récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine, le site de liaison n'est pas le même que ceux des molécules plus anciennes ayant cette cible (Orr *et al.*, 2009),

et il n'y a donc pas de résistance croisée connue. La fixation du spinosad provoque un trouble de la neurotransmission d'acétylcholine et tue l'insecte par hyperexcitation. Le spinosad a également une action d'agoniste des neurotransmetteurs GABA qui semble participer aux effets indésirables rapportés.

Après ingestion le spinosad passe rapidement dans le sang ; d'ailleurs sa biodisponibilité augmente lorsqu'administré au cours d'un repas. Il est ensuite métabolisé et excrété en grande majorité dans les selles (Snyder *et al.*, 2007). Sa toxicité environnementale est faible. Une résistance non-croisée due à un gène récessif a été identifiée chez la *Musca domestica* (Shono et Scott, 2003).

Les effets indésirables connus sont, par fréquence décroissante, les vomissements, l'anorexie, la léthargie, la diarrhée, des tremblements musculaires, une ataxie, des convulsions et des troubles oculaires. Il a été montré chez le rat une toxicité chronique mais il ne semble pas être carcinogène (Yano *et al.*, 2002). Il est recommandé de l'utiliser avec prudence chez des animaux épileptiques. De plus, une interaction avec l'ivermectine est connue : la pharmacocinétique et le risque de neurotoxicité de l'ivermectine sont augmentés lors de co-administration de spinosad (Dunn *et al.*, 2011). Cela serait dû à l'activité inhibitrice de la P-glycoprotéine du spinosad.

Figure 14 : Structure des spinosynes A et D



5. Endectocides : Lactones macrocycliques (QP54A)

Les lactones macrocycliques sont une famille de substances provenant de la fermentation de bactéries du genre *Streptomyces* et de leurs dérivés modifiés chimiquement (Campbell, 2016). Elles possèdent un spectre très large et, selon les molécules, font effet sur des endoparasites tels que les nématodes aussi bien que sur certains ectoparasites comme les puces par exemple (Delsaut, 1986).

Ces molécules sont très lipophiles (McKellar et Gokbulut, 2012) et sont bien stockées dans le tissu adipeux des animaux. Agonistes spécifiques des canaux chlorure glutamate-dépendants, ces molécules provoquent une paralysie, une ataxie et la mort des parasites (McKELLAR et Benchaoui, 1996 ; Wolstenholme et Rogers, 2005).

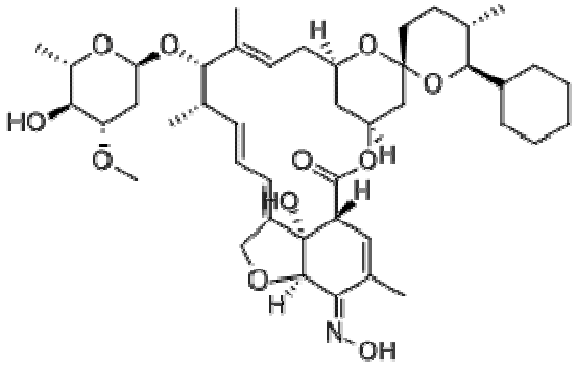
Leurs effets indésirables sur les mammifères sont, en plus des effets locaux d'alopécie ou érythème pour les spécialités à application topique, des symptômes neurologiques par un blocage des canaux sodiques GABA-dépendants, menant à un tremblement musculaire ou des convulsions

(Bloomquist, 1996 ; Merola et Eubig, 2012 ; Shoop *et al.*, 1995). Elles se divisent en deux classes : les avermectines et les milbémycines.

a) Avermectines (QP53AA)

De cette classe sont autorisés en France la **sélamectine** (figure 16) pour chiens et chats et l'**éprinomectine** pour chats. L'éprinomectine est surtout utilisée chez les bovins car ne se concentrant pas dans le tissu mammaire et permettant d'avoir un temps d'attente lait nul (Shoop *et al.*, 1996).

Figure 15 : Structure de la sélamectine



Les avermectines présentent deux problèmes : une sensibilité particulière de certains chiens et des résistances avérées.

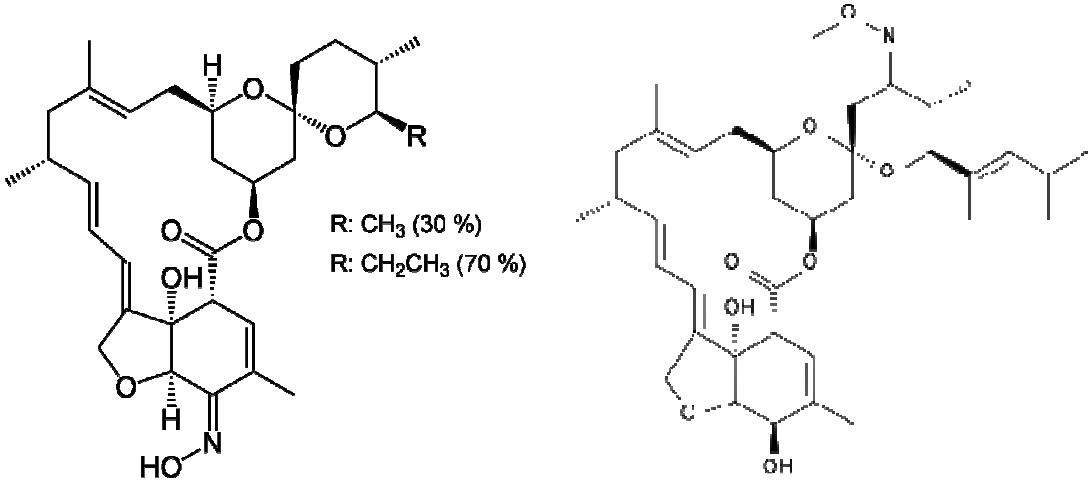
Les colleys, bobtails et autres races apparentées présentent une sensibilité à l'ivermectine, de degrés variables mais pouvant mener à des réactions létales (Easby, 1984 ; Jerram, 1985 ; Paul *et al.*, 1987). Chez le colley, cette sensibilité a été identifiée comme liée à une mutation du gène MDR1 codant pour la glycoprotéine P, présente dans le système nerveux central, et pour laquelle des tests de dépistage existent. Mais des modifications de structure de l'ivermectine ont permis le développement de molécules ciblant moins le système nerveux central de l'animal hôte : la sélamectine est ainsi plus sûre pour les chiens (Bishop *et al.*, 2000 ; McKellar et Gokbulut, 2012).

En raison de l'usage répandu des avermectines pour traiter les parasites externes, et cela en particulier chez les grands animaux (bovidés et équidés), ce qui génère beaucoup de résidus dans la nature, une apparition de résistances des parasites à ces molécules a été mise en évidence. Éliminées majoritairement de l'animal hôte par voie fécale, elles posent de gros problèmes environnementaux en raison d'une écotoxicité importante et d'un usage répandu pour les grands animaux (Bruxaux, 2013). Néanmoins sur les parasites des petits mammifères, la classe pose moins de problèmes.

b) Milbémycines (QP53AB)

De cette classe sont autorisés en France la **moxidectine** et la **milbémycine oxime** (figure 17) pour chiens et chats. Ces produits ont une action respectivement anthelminthique et un spectre d'action étendu sur les nématodes (McKellar et Jackson, 2004). Ils n'ont donc pas d'action directe sur les parasites externes, mais sont en association avec des principes actifs faisant effet sur les puces et/ou tiques lorsqu'ils sont dans des médicaments possédant cette AMM dans ces espèces (Holmstrom *et al.*, 2012).

Figure 16 : Structure de la milbémycine oxime (gauche) et de la moxidectine (droite)



6. Récapitulatif

Dans le tableau 1 se trouve un récapitulatif des familles et de leurs principales caractéristiques. Dans les indications sur les puces en particulier, un code de lettres indique la phase sensible de la puce : A signifie une action adulticide, L signifie une action larvicide, et O une action ovicide.

On peut également rappeler que dans le cadre d'un traitement de DHPP, une action rapide est souhaitable. Dans ce cas, il vaut mieux favoriser un adulticide pour soulager rapidement l'animal des piqures. Dans ce contexte les phénylpyrazoles (fipronil) sont par exemple peu indiquées, puisque présentant un certain délai avant d'être pleinement efficaces.

Tableau 2 : Récapitulatif des différentes familles d'antiparasitaires

Classes	Molécules	Date	Cible	Action sur les arthropodes	Indication	Autres
Pyréthrinoïdes synthétiques	Tétra-, Delta-,Per-, Flu-méthrine, Bioalléthrine	70s	Liaison aux Canaux Na voltage dépendants	Paralysie du parasite	Puces (A,L) Tiques	Synergie PBO Chat sensible à la perméthrine
Formamidines	Amitraze	70s	Liaison aux récepteurs octopaminergiques	Détachement de la tique, perturbation de la reproduction	Tiques	Chat sensible. Antidote : yohimbine, atipamézole
Carbamates	Propoxur	60s	Inhibition réversible de l'acétylcholinestérase	Hyperactivité, mort	Puces (A)	Antidote : Sulfate d'atropine
Composés organophosphorés	Dimpylate	50s	Inhibition irréversible de l'acétylcholinestérase	Hyperactivité, mort	Puces (A) Tiques	Antidote : Atropine
Phénylprazoles	Fipronil Pyriprole	90s	Liaison aux récepteurs glutamate et GABA	Hyperactivité, mort	Puces (A) Tiques	Synergie méthoprène
Analogue Hormone juvénile	Méthoprène Pyriproxifène	70s	Analogue de l'hormone juvénile	Maintien en larve, pas de métamorphose en adulte	Puces (L,O)	
Néonicotinoïde	Imidaclopride Dinotéfurane	90s	Agoniste des récepteurs nictoniques à l'acétylcholine post-synaptiques	Paralysie spastique	Puces (A)	Action par contact
	Nitenpyram					Systémique, ingestion par l'insecte via le sang de l'animal
Oxadiazine	Indoxacarbe	00s	Prodrogue : Blocage des canaux Na voltage-dépendants	Paralysie létale	Puces (A,L)	Synergie PBO Mécanisme différent des pyréthrinoïdes
Inhibiteur de la synthèse de chitine	Lufénurone	90s	Inhibition de la synthèse de chitine	Diminution fécondité des femelles, empêche éclosion et maturation des larves	Puces (L,O)	Systémique
Isoxazolines	Afoxolaner Fluralaner Sarolaner	10s	Liaison non compétitive aux récepteurs GABA	Paralysie létale	Puces (A,L) Tiques	Systémique
Spinosyne	Spinosad	90s	Stimulation des récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine	Paralysie létale	Puces (A,L)	Systémique
Lactones macrocycliques	Éprinomectine Sélamectine	90s	Liaison aux canaux chlorure glutamate-dépendants	Anorexie et mort, blocage ponte	Puces (A)	

7. Résistances

Des résistances existent chez certains parasites et font l'objet d'études (Gilleard, 2006 ; Kunz et Kemp, 1994 ; Miller *et al.*, 2013 ; Nauen et Denholm, 2005 ; Rust, 2016, 2005 ; Shono *et al.*, 2004 ; Shono et Scott, 2003). Elles sont essentielles à prendre en considération lors du déparasitage de troupeaux, ou pour les agriculteurs lors du traitement de leurs cultures, et la surveillance de résistances émergentes est importante pour conserver des produits phytosanitaires ou médicamenteux actifs.

Néanmoins chez les chats et les chiens, les échecs thérapeutiques en matière de prévention semblent pour certains auteurs être un mirage (Beugnet et Franc, 2012 ; Siak et Burrows, 2013 ; Souza, 1997, 1997). Ils rapportent qu'aucun cas de résistance médicamenteuse avéré des parasites des petits mammifères n'a été décrit en 10 ans et toutes les études de cas ont mis en évidence d'autres causes possibles d'échec thérapeutique plus probables qu'une résistance médicamenteuse (Beugnet et Franc, 2010 ; Castro-Janer *et al.*, 2010 ; Dryden *et al.*, 2000). En particulier les raisons écologiques (survie de la puce ou de la pupe dans l'environnement infesté, multiplicité d'hôtes pour les tiques), biologiques (arrêt du traitement préventif, périodes d'activité des puces) ou humaines (mauvaise utilisation du produit par le propriétaire, spécialités inadaptées achetées librement) peuvent jouer un rôle dans les infestations persistantes (Dryden, 2009).

Pourtant, certaines études montrent bien une certaine résistance des parasites des carnivores domestiques à certains produits. Ainsi *Rhipicephalus sanguineus* a montré en Espagne une résistance faible à modérée sur la plupart des souches au propoxur et une résistance très élevée à la deltaméthrine dans la plupart des souches. Par contre aucune résistance n'a été mise en évidence pour l'amitraz (Estrada-Pena, 2005). Les résistances peuvent ainsi exister ou apparaître à l'avenir chez les parasites des chats et chiens.

Toutefois il ne faut pas céder à la tentation de remettre directement en cause l'efficacité des traitements antiparasitaires tant que le plan thérapeutique n'est pas adapté à l'infestation de l'animal et à son environnement, et qu'on n'a pas repris avec le propriétaire les vraies causes de ces infestations et les mesures de contrôle appropriées (Coles et Dryden, 2014).

B. <u>Données de pharmacovigilance</u>

1. Les autorisations de mise sur le marché des médicaments vétérinaires en France

a) Procédures pré-AMM

La période pré-AMM correspond à la période de recherche et développement, incluant les essais précliniques et cliniques, et se finalise par l'élaboration du dossier d'AMM et son évaluation en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché. Un de ses objectifs est de prouver l'innocuité et l'efficacité du médicament, par des essais sur animaux obligatoires dont certains dans l'espèce cible. Néanmoins, au vu du peu d'animaux exposés dans ces études précliniques comparé à la population cible, et de leur nature différente (cohortes d'animaux en bonne santé, pas d'individus très jeunes ni très vieux) il y a un risque élevé de ne pas identifier certains effets indésirables. Même les études cliniques se font sur un nombre limité d'animaux, ce qui peut empêcher de mettre en évidence des EI rares.

C'est pourquoi malgré l'exhaustivité des dossiers d'AMM, un suivi post-AMM est primordial dans tout système de régulation du médicament, et cet encadrement pré- et post-AMM est assuré en France pour le médicament vétérinaire par l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV). Existant depuis 1978 comme sous-unité de différentes agences nationales qu'elle a suivi au gré des restructurations, l'ANMV a préservé son rôle unique. Historiquement, en France les agences du médicament vétérinaire et humain (qu'est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé ou ANSM) ont toujours été séparées et le médicament vétérinaire a été rapproché de l'Anses dont les missions sont la sécurité sanitaire de façon plus globale, à travers l'alimentation et l'environnement en particulier, ainsi que la sécurité au travail. Dans ce cadre, les compétences phares de l'Anses sont l'évaluation du risque et la gestion de crise en santé publique, et l'ANMV y trouve ainsi sa place.

En plus de la délivrance d'AMM et de la surveillance subséquente du marché (absence de fraudes, qualité du médicament conforme aux exigences, publicité honnête, …), l'ANMV autorise et contrôle les établissements pharmaceutiques (fabricants, importateurs, distributeurs en gros, …), parfois dans des actions coordonnées avec l'Europe, et cela aussi bien pré- que post-ouverture dans un cadre de suivi continu. L'ANMV assure également des missions de pharmacovigilance, en coordonnant les différents acteurs et les données, en contrôlant les services correspondants des différents laboratoires et en assurant la surveillance des produits autorisés sur le territoire français grâce aux déclarations de pharmacovigilance.

b) L'autorisation de mise sur le marché

En Europe, les AMM sont de deux types (Anses, 2012), nationale ou centralisée, accessibles par quatre procédures différentes, et le demandeur a un choix relatif dans sa demande selon le type de produit commercialisé.

- La procédure **nationale** permet d'autoriser le produit dans un seul état membre auquel la demande se fait directement. En France, c'est l'Anses-ANMV qui évalue le dossier et délivre une AMM nationale.

- La procédure de **reconnaissance mutuelle** permet à un médicament (sauf homéopathique ou issu de procédés biotechnologiques) déjà autorisé dans un État Membre d'étendre son autorisation à d'autres États. Pour cela, l'État ayant l'autorisation est désigné État Membre de Référence (EMR), devient rapporteur et soumet son rapport d'évaluation et le dossier d'AMM initial aux autres États. S'ils reconnaissent cette autorisation, chacun délivre des AMM nationales. En cas de désaccord, la Commission européenne peut jouer un rôle d'arbitrage.

- La procédure **décentralisée** permet d'autoriser un nouveau médicament dans plusieurs États Membres en même temps, sans AMM préexistante en Europe. Un des États est désigné comme EMR par le demandeur. L'évaluation est alors faite par tous les pays en même temps, qui délivrent ensuite des AMM nationales. En cas de non consensus, un arbitrage peut avoir lieu. Les modifications et extensions d'AMM des procédures décentralisées ou de reconnaissance mutuelles sont gérées par une procédure européenne commune.

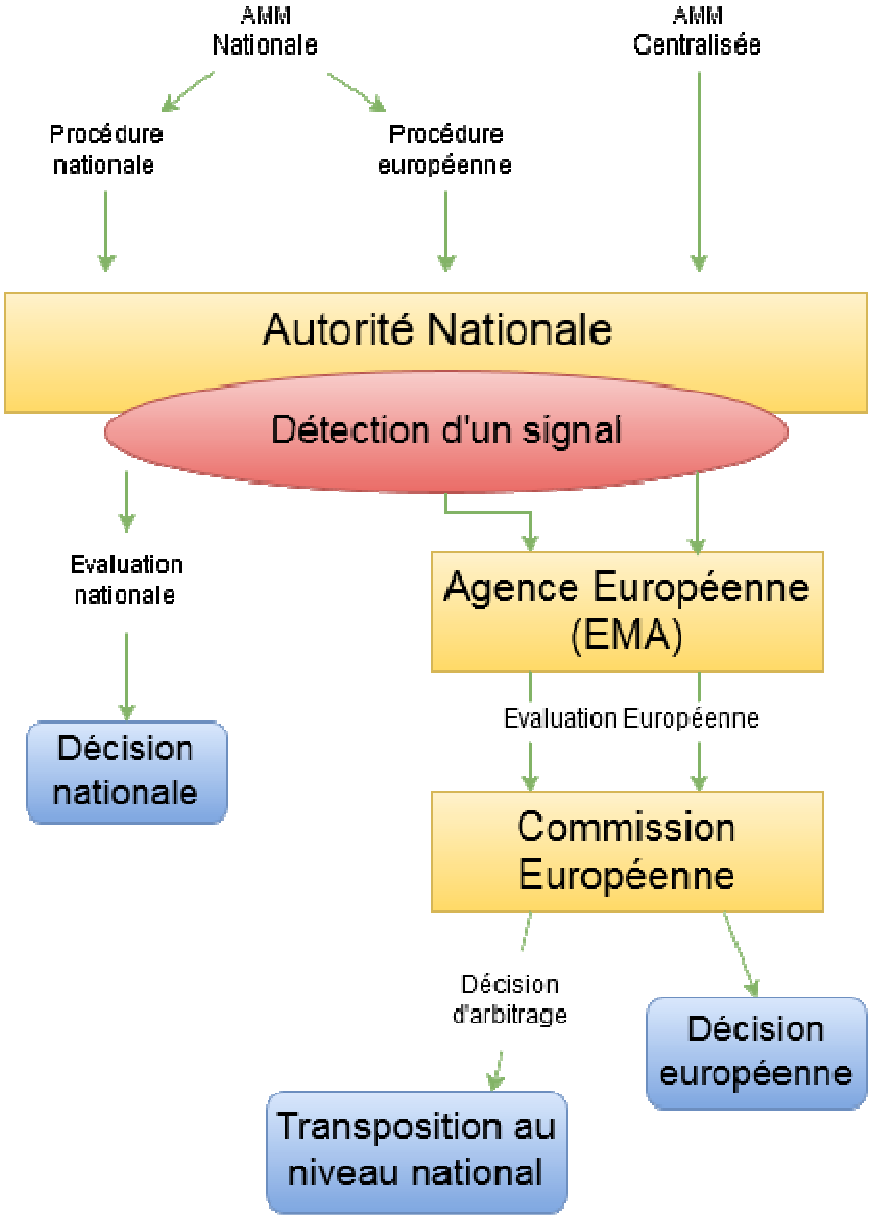
- La procédure **centralisée** permet d'obtenir une unique AMM dite « AMM centralisée », délivrée par la Commission Européenne et valable d'emblée dans tous les pays de l'Union Européenne. L'évaluation est pilotée par l'EMA qui va pour cela désigner rapporteur et co-rapporteur parmi les membres du Comité du Médicament Vétérinaire où sont représentés

tous les États membres de l'Union Européenne. Cette procédure est obligatoire pour les produits dits « de biotechnologies » et optionnelle pour les produits innovants.

c) Surveillance et actions post-AMM

Lors d'un problème avec un médicament, aussi bien de qualité (par exemple des lots défectueux ou un contrôle d'établissement insatisfaisant) que de sécurité (dans l'hypothèse où l'on aurait repéré un risque grâce à la pharmacovigilance), les mesures de gestion du risque sur le territoire français sont de la compétence de l'Anses-ANMV. Pendant le post-AMM, les actions disponibles selon la gravité du risque sont la communication, la suspension, le retrait ou la modification d'AMM, mais également le rappel de lot et ce jusqu'au consommateur si nécessaire.

Figure 17 : Pharmacovigilance et décisions, d'après Anses-ANMV 2012



Lorsqu' une AMM est délivrée via une des 3 procédures européennes les éventuelles mesures de gestion doivent être harmonisées à l'échelle de l'Union Européenne. Une fois les mesures adoptées par la Commission Européenne, les états membres sont contraints de les appliquer même en ayant émis un avis divergent (par exemple au travers de l'organisme de conseil scientifique qu'est le CVMP) au cours de la procédure. Ainsi les décisions européennes sur les médicaments concernés (c'est-à-dire les AMM centralisées ou AMM nationales obtenues par procédures européennes) sont automatiquement applicables dans les pays membres qui doivent les transposer en décisions nationales. L'Anses-ANMV n'a donc aucune mesure définitive à sa portée lorsqu'il s'agit de médicaments ayant obtenu leur AMM par une procédure européenne. Le pays membre peut uniquement notifier une mesure temporaire de suspension à titre conservatoire en attendant la fin de l'instruction européenne avant d'être contraint d'appliquer la décision de la Commission Européenne.

Au contraire, l'ANMV conserve toutes ses prérogatives pour les AMM purement nationales. Le système est résumé sous forme de diagramme dans la figure 18.

2. La pharmacovigilance vétérinaire

a) Définition

La pharmacovigilance vétérinaire est la surveillance des effets des médicaments vétérinaires et l'information sur le risque d'événement indésirable (Anses, 2012), défini officiellement dans l'article R5141-89 du CSP. Cela englobe :

- Le signalement des événements indésirables sur les animaux suite à l'administration d'un médicament vétérinaire ou, dans le cas échéant de la cascade[2], d'un médicament à usage humain
- Le signalement des événements indésirables sur les êtres humains suite à l'administration d'un médicament vétérinaire à un animal
- Les suspicions de manque d'efficacité
- Les problèmes de temps d'attente et de résidus
- Les risques environnementaux

En 2014 en France, les cas d'événements indésirables sur les animaux représentent la majorité des 3593 déclarations reçues (91%) suivis par les suspicions de manque d'efficacité (8%), le reste se partageant le pourcentage restant. (Anses, 2015)

[2] L'article L 5143-4 du CSP encadre cette pratique d'utilisation hors AMM des médicaments humains en y donnant accès au vétérinaire lors d'indisponibilité sur le marché de médicament vétérinaire permettant de soigner la pathologie diagnostiquée pour l'espèce cible. C'est néanmoins un recours de dernière extrémité lorsque spécialités indiquées dans cette pathologie pour d'autres espèces ou indiquées dans cette espèce pour d'autres affections sont indisponibles ou inappropriées.

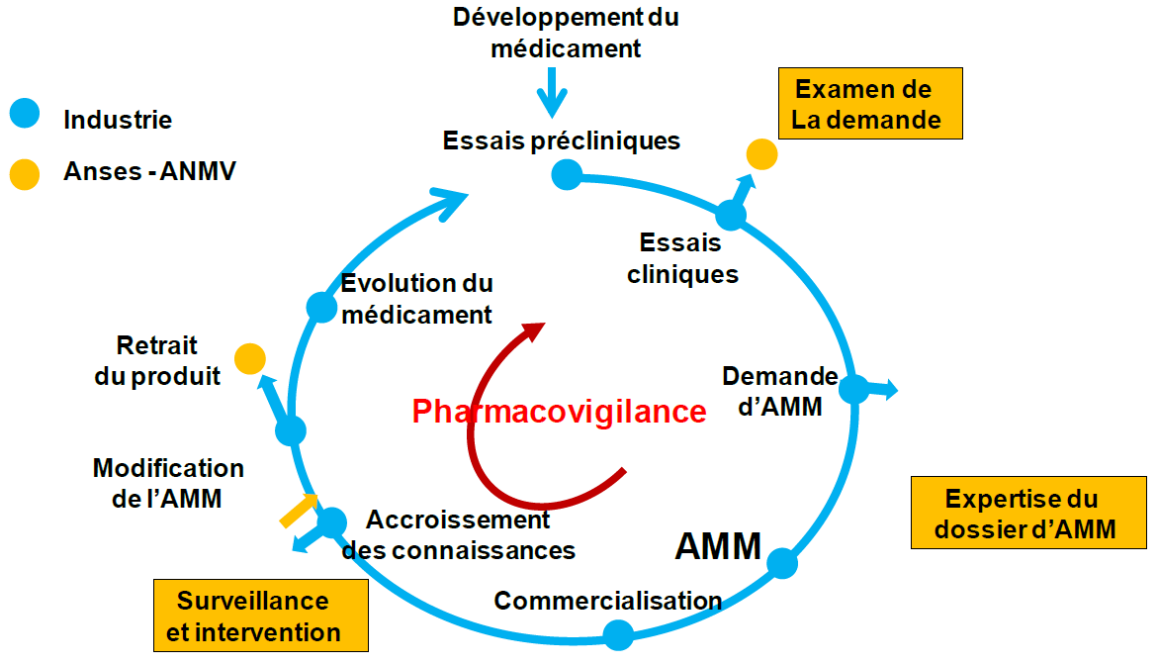
b) Objectifs

La détection d'événements indésirables inattendus participe à la gestion du risque, en conduisant à des modifications de RCP voire de retrait d'AMM du produit concerné. C'est un outil majeur pour approfondir la connaissance d'un médicament en phase de post-autorisation, au-delà de ce qui fut déterminé pendant la période de développement (figure 19). En effet les études préalables de toxicité se font sur un nombre d'animaux réduits ne permettant pas toujours de mettre en évidence des effets indésirables rares (affectant par définition 1 à 10 animaux sur 10 000) ou très rares (moins d'un animal sur 10 000), et sur une population d'étude souvent différente de la population cible qui possède patients insuffisants rénaux ou hépatiques, animaux très jeunes ou très vieux…(Woodward, 2005).

Un système efficace de pharmacovigilance peut par exemple permettre de révéler (Jones et Sundlof, 2005):

- Des réactions indésirables qui n'auraient pas été montrées lors du développement du produit, c'est-à-dire des réactions indésirables peu fréquentes
- Des réactions indésirables spécifiques de certaines races
- Les réactions potentielles chez l'homme, en rapport avec l'innocuité pour l'utilisateur
- Des réactions indésirables liées à l'âge ou à la condition physiologique
- De nouveaux éléments à propos de l'incidence de ces réactions
- Des interactions avec des médicaments utilisés de façon concomitantes

Figure 18 : Pharmacovigilance et cycle de vie du médicament, d'après Anses-ANMV, 2012



3. Evénements indésirables

a) Terminologie

Les termes « effet secondaire » ou « effet indésirable » sont souvent utilisés pour désigner des événements non souhaités qui surviennent dans le cadre d'un traitement médical.

Pourtant, un effet secondaire définit un effet non recherché d'un médicament, survenant à doses efficaces, et relié aux propriétés pharmacologiques du principe actif, mais ne préjuge nullement de l'effet délétère, neutre ou bénéfique de l'effet. La commission européenne y préfère le terme de « adverse events » ou événements indésirables. Après intervention d'experts et détermination de l'imputation du médicament dans les signes indésirables observés, il serait alors possible, dans le cas d'un lien avéré entre médicament et réaction indésirable, de parler d'effet indésirable ou EI, mais son utilisation courante dénote d'un abus de langage puisqu'on ne sait en réalité qu'assez rarement *a priori* le lien avec le médicament.

À noter qu'un effet indésirable inattendu est défini dans l'article R5141-92 comme *« un effet indésirable dont la nature, la gravité ou l'effet ne concordent pas avec les mentions du résumé des caractéristiques du produit défini à l'article R5141-15* ».

b) Effets indésirables graves

La définition réglementaire du cas grave chez l'animal est *« un 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 importants chez l'animal traité »* d'après l'article R5141-92 du Code de la Santé Publique. Les experts de la Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire ont apporté des précisions sur cette définition en 2007, avec actualisation de leur position en 2013 (CNMV, 2013) afin de s'aligner sur la position européenne publiée en 2011 dans le volume 9B de l'EudraLex (EudraLex, 2011)

.

- *susceptible de mettre la vie en danger :* Au moment de l'observation de l'effet indésirable, la symptomatologie décrite est compatible avec un risque vital pour l'animal. Les états de choc, coma, œdème pulmonaire aigu sont ainsi considérés comme des effets graves.

- *symptômes permanents ou prolongés* : Défini comme un effet qui provoque des symptômes persistants ou invalidants ; concerne des effets tels que la cécité, surdité, insuffisances rénales ou hépatiques persistantes, troubles locomoteurs, tumeurs…

- *anomalie ou une malformation congénitale* : Les avortements, morts nés, malformations sont des effets indésirables graves.

4. Le système de pharmacovigilance vétérinaire en France

a) Acteurs

Plusieurs entités interviennent dans ce circuit, mais il ne peut fonctionner sans déclarations (Speroni, 2015). C'est pourquoi le rôle du vétérinaire praticien en pharmacovigilance est primordial

car ce sont ses déclarations et son travail de sentinelle sur le terrain qui permettent d'activer tout le mécanisme de pharmacovigilance. Le système est résumé dans la figure 20.

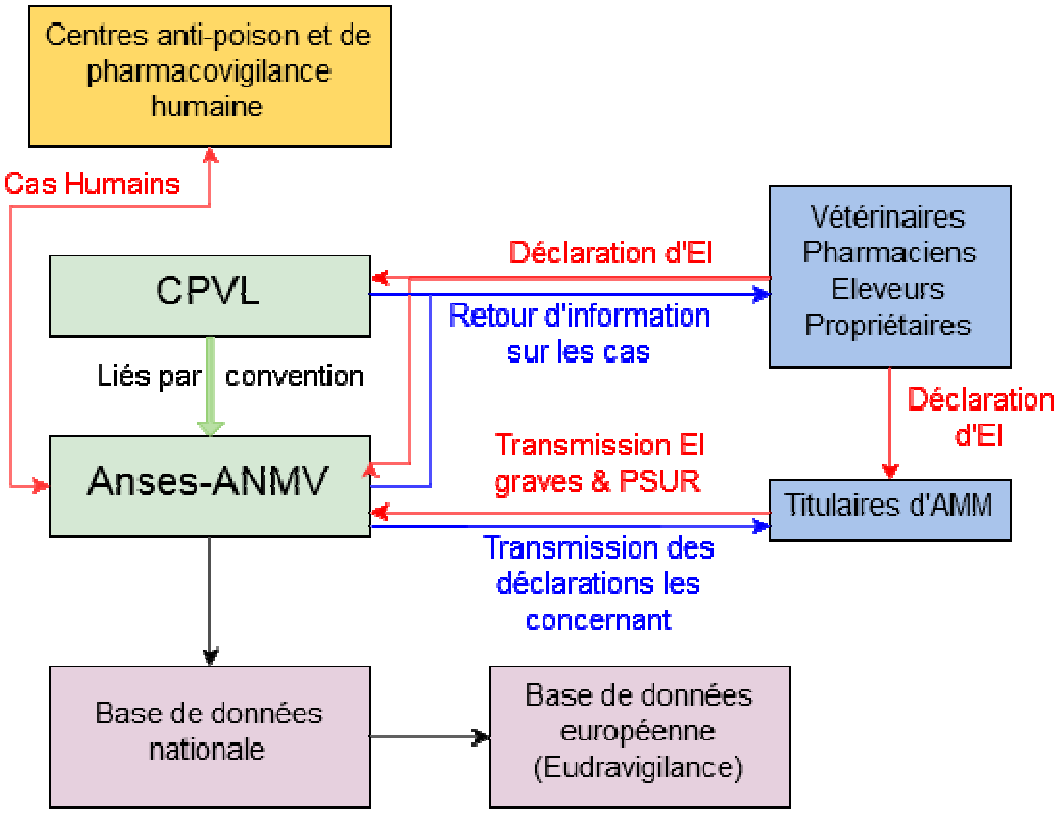
(1) Les déclarants

Officiellement, seuls les vétérinaires et pharmaciens ou acteurs de la santé peuvent effectuer une déclaration de pharmacovigilance d'après l'article R5141-101 du CSP. Les vétérinaires représentent la majorité des déclarants avec 90,6% des déclarations effectuées et 1,5% par les écoles vétérinaires en 2015. Dans les faits, les déclarations transmises par les propriétaires et/ou éleveurs sont également prises en compte. Depuis 2011, la proportion de déclarations faites par ces derniers est stable, entre 7 et 8%, et ce avec un nombre de déclarations croissantes sur la période.

Selon la gravité, ces déclarations peuvent dans certains cas être un devoir pour les vétérinaires et pharmaciens (article R5141-103 du CSP) : l'observation ou le recueil d'informations concernant un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être imputé à l'utilisation d'un médicament doit être immédiatement déclaré. Néanmoins, l'Anses-ANMV recommande de déclarer toute suspicion d'effet indésirable : le système souffre plus de sous-déclaration que de sur-déclaration. Cela s'effectue soit en ligne par télé-déclaration sur le site de l'Anses, soit par courrier après impression de formulaires de l'Anses ou du CPVL, soit par téléphone au CPVL qui enverra ensuite une fiche de déclaration pré-remplie à retourner, ou encore en contactant le titulaire d'AMM.

De plus, les cas d'effets indésirables de médicaments vétérinaires sur humains peuvent être déclarés directement à l'ANMV, ou le cas échéant sont transmis sans délai par les centres antipoison ou les centres de pharmacovigilance humaine (article R5141-110 du CSP).

Figure 19 : Schéma récapitulant l'organisation de la pharmacovigilance en France d'après Anses-ANMV (2011)



(2) L'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire

L'ANMV est située à Fougères (35) et a été créée en 1994. Elle est notamment chargée d'organiser le système de pharmacovigilance vétérinaire en France, système qui est opérationnel depuis 2002. Ses agents reçoivent, centralisent et évaluent les déclarations, transmettent les cas humains à l'ANSM, contrôlent les systèmes de pharmacovigilance des titulaires d'AMM et réceptionnent leurs Periodic Safety Update Reports (PSUR), travaillent de façon coordonnée avec leurs homologues européens et évaluent le rapport bénéfice-risque des médicaments autorisés en France.

Ils participent également activement aux réunions européennes autour de la pharmacovigilance et ont la responsabilité du suivi européen en tant que rapporteur d'une trentaine de médicaments à AMM centralisée. De plus l'ANMV transmet obligatoirement les cas graves à la base européenne EudraVigilance dans les 15 jours après leur réception, et a choisi de le faire également pour les cas non-graves.

Il y a eu création de centres de pharmacovigilance dans des Écoles Vétérinaires, à Nantes et Lyon, afin d'épauler l'ANMV pour assurer une veille sur tout le territoire. Aujourd'hui ne subsiste plus que le Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon (CPVL).

(3) Le Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon

Si le centre nantais a disparu, l'ANMV possède toujours une convention avec VetAgrosup en termes de pharmacovigilance. Le CPVL, qui dispose également de vétérinaires experts en pharmacovigilance, a une sphère d'action plus réduite : recueil des déclarations, en particulier en assurant la permanence téléphonique, puis évaluation et imputation des cas avant de les transmettre à l'ANMV qui les intègre dans sa base.

(4) Le comité de suivi du médicament vétérinaire

Différents comités associant acteurs de la filière et experts de l'Anses -ANMV se sont succédés au cours des dernières années. En 2016, ils sont tous dissous afin de créer un unique comité de suivi du médicament vétérinaire qui rassemblera une quinzaine d'acteurs de tous horizons : vétérinaires, détenteurs d'animaux, écotoxicologues, experts scientifiques, acteurs des centres antipoison et toxicovigilance... Celui-ci aura pour but non pas de refaire l'évaluation scientifique mais de donner une vision transversale des enjeux de terrain à prendre en compte lors de la prise de décision administrative. Cette vision du terrain des utilisateurs et professionnels pourra apporter des éléments d'information et également faciliter une communication descendante en menant par exemple à l'élaboration de recommandations.

(5) Les titulaires d'AMM

Ils ont pour obligation de surveiller continuellement le rapport bénéfice-risque des médicaments qu'ils commercialisent et sont pour cela légalement tenus d'organiser un système de pharmacovigilance et de désigner une personne responsable en pharmacovigilance. Les cas graves ou humains qui leur sont signalés doivent être transmis dans les 15 jours suivant la déclaration par voie électronique à l'ANMV. Les cas non graves sont transmis à l'occasion des PSUR.

Ces rapports, édités par le titulaire de l'AMM et dont les échéances s'allongent avec la longévité du produit sur le marché, ont pour but de fournir des informations actualisées sur l'innocuité d'un médicament vétérinaire dans le monde. Ils récapitulent tous les événements indésirables de la période (au niveau national ou européen selon le type de procédure, voire mondial pour certains titulaires) en lien possible avec le médicament et, en les comparant à l'exposition évaluée au travers des chiffres de vente, évaluent le rapport bénéfice/risque du médicament et déterminent la nécessité d'investigations complémentaires ou de modifications du RCP.

Ces PSUR doivent être transmis tous les 6 mois pendant les deux premières années de validité d'AMM, puis tous les ans pendant les 2 années suivantes puis tous les 3 ans. Ils doivent suivre un certain nombre de règles de rédaction.

Le titulaire est également tenu de répondre immédiatement aux requêtes spontanées de l'ANMV d'après l'article R5141-108 (3°) du CSP.

b) Système d'imputation

Les déclarations de pharmacovigilance, une fois parvenues à l'ANMV ou au CPVL, font l'objet d'une imputation de causalité par l'un des vétérinaires experts en pharmacovigilance. Les critères d'imputation sont définis de façon détaillée par la Commission Européenne dans le volume 9B des règles de l'EudraLex (EudraLex, 2011) et suivent le système ABON.

Les critères recommandés pour évaluer l'imputation sont les suivants :

- Associativité dans le temps (y compris la ré-administration et l'historique clinique) ou des sites anatomiques
- Explication pharmacologiques, niveaux sanguins, connaissance préalable d'effets indésirables la substance active
- Présence de phénomènes cliniques ou pathologiques pathognomoniques
- Exclusion d'autres causes
- Données complètes et fiables dans la déclaration du cas
- Mesure quantitative du degré de contribution d'un médicament vétérinaire au développement d'un événement indésirable (relation dose-effet)

Selon le nombre de critères dans chacun de ces éléments, cinq catégories graduées sont possibles dans le système ABON :

Catégorie A : Probable
Catégorie B : Possible
Catégorie O : Inclassable (informations insuffisantes pour tirer une quelconque conclusion)
Catégorie O1 : Non-concluant (d'autres facteurs empêchent une conclusion mais une responsabilité du produit ne peut être exclue totalement)
Catégorie N : Invraisemblablement dû au produit

Les experts attribuent ensuite une catégorie d'imputation par médicament intervenant dans la déclaration (plus de détails sur la procédure sont disponibles en annexe IV).

c) La détection de signal

(1) Les signaux en Pharmacovigilance

Le volume 9B les définit comme suit. Un signal est une information rapportée concernant un possible lien causal entre un effet indésirable récurrent et un médicament vétérinaire, lien jusqu'ici inconnu ou insuffisamment documenté. Des signaux potentiels pour un médicament sont :

- Une augmentation du nombre des effets indésirables observés sur une courte période,
- Une augmentation de la fréquence d'un signe clinique particulier par rapport à sa fréquence attendue,
- De nouveaux signes cliniques précédemment non-identifiés,
- Un impact potentiel sur la santé publique ou animale est soupçonné.

Les experts effectuent une veille permanente au travers de leurs différentes tâches afin de détecter l'émergence de phénomènes susceptibles de remettre en cause le rapport bénéfice-risque admis d'un produit. Lors d'expertise des déclarations, l'expert consulte les cas comparables. Les bilans périodiques des cas graves effectués par le département de Pharmacovigilance ainsi que les PSUR sont l'occasion de détecter des augmentations de fréquence de certains effets. Des demandes ponctuelles, émanant de l'ANMV (lors de renouvellement d'AMM par exemple) ou non (demandes de titulaires d'AMM, praticiens, thèses vétérinaires…), sont possibles et peuvent nécessiter une revue des signaux. Un signal peut également être détecté dans un autre état membre, la France doit alors reprendre l'analyse de façon nationale afin d'émettre un avis sur le signal potentiel.

(2) Données et Bases de Données

La récolte de données est permise par le système de déclaration mis en place et leur gestion est facilitée par les outils informatiques dont l'on dispose aujourd'hui mais il reste encore à interpréter les données afin de remplir leur but de surveillance. C'est ce qu'on appelle la détection de signal (Meyboom *et al.*, 2002, 1997). Son but est de déterminer scientifiquement une possible relation causale entre un médicament et un signe clinique.

Comme dans toutes les bases de données biologiques, une bonne qualité des données est nécessaire pour mener à bien ces tâches : il faut un référencement adéquat des produits, des symptômes… Et comme ce travail se fait à l'échelle européenne, l'Union Européenne utilise aujourd'hui pour les organes touchés et symptômes manifestés la classification VeDDRA (Veterinary Dictionary for Drug Related Affairs) afin d'avoir des déclarations harmonisées (European Medicines Agency, 2015).

(3) Outils disponibles

Les analyses statistiques dans les bases de données de déclarations spontanées sont fondamentalement différentes des analyses statistiques que l'on peut faire à partir de données collectées dans un environnement contrôlé (lors d'essais cliniques). En effet dans le premier cas, on ne connait pas le nombre réel d'animaux qui ont été concernés par un EI (on ne connaît que le nombre d'animaux pour lesquels cet EI a été déclaré), ni le nombre d'animaux qui ont été traités avec un produit donné, si bien qu'on ne peut pas calculer directement une fréquence d'EI pour un produit donné.

On peut en revanche calculer la fréquence d'un EI associé à un produit dans cette base de données et la comparer à la fréquence de ce même EI mais associé aux autres produits de la base de données. En faisant cela, on peut détecter des signaux de disproportion de déclaration pour des couples EI/médicament (« Signals of Disproportionate Reporting »). Différents outils sont actuellement utilisés pour générer des SDRs dans les bases de données de pharmacovigilance.

En médecine et toxicologie humaine, la Food and Drug Administration américaine utilise une approche Bayésienne : le Multi-item Gamma Poisson Shrinker (Szarfman *et al.*, 2002) tandis que l'OMS utilise la Bayesian Confidence Propagation Neural Network (Bate *et al.*, 1998). Ces approches, bien que très puissantes, sont peu transparentes pour des personnes peu familières des statistiques avancées.

Le test du Chi2, qui permet de comparer deux pourcentages et déterminer s'ils traduisent un phénomène différent ou non, est toujours applicable mais peut être difficile à interpréter seul.

L'EMA utilise ainsi le Proportional Reporting Ratio (PRR) pour la pharmacovigilance vétérinaire (Evans *et al.*, 2001) : cette méthode utilise le nombre de cas d'EI uniquement pour exprimer un risque relatif de survenue d'effet secondaire entre différents médicaments, classes, usages… Il peut s'utiliser en association avec le Chi2.

Le Reporting Odds Ratio (ROR) considère la base de données comme une étude de cas-témoins et fait ainsi intervenir une proportion de cas et non plus juste un nombre de cas. Cela lui permet d'éliminer certains biais comparé au PRR face auquel il semble plus puissant (Ooba et Kubota, 2010 ; Rothman *et al.*, 2004).

Ces deux méthodes de ratios sont plus faciles à calculer et à comprendre que les statistiques bayésiennes. Mais toutes deux nécessitent un nombre suffisant de cas pour être fiables, et ce d'autant plus que d'une façon générale, un nombre plus élevé de déclarations permet d'augmenter la précision des estimations statistiques (van Puijenbroek *et al.*, 2002).

L'automatisation du *data mining* en pharmacovigilance est une évolution probable de ces systèmes de surveillance (Almenoff *et al.*, 2005 ; Hauben *et al.*, 2005). Mais comme certains auteurs le soulignent, la compréhension des différentes méthodes par les régulateurs et professionnels de la sécurité du médicament est primordiale afin de rester critique (Stephenson et Hauben, 2007) : en particulier, selon la taille des données certains indicateurs sont plus fiables que d'autres (Hauben et Zhou, 2003). Les spécialistes de pharmacovigilance doivent donc être familiers avec les mathématiques sur lesquelles reposent les outils qu'ils manipulent. Pour la pharmacovigilance vétérinaire qui s'inspire en partie de la pharmacologie humaine, ce problème d'ordre de grandeur se pose également et toutes les méthodes ne sont pas transposables : c'est pourquoi les algorithmes de *data mining* utilisés en médecine humaine ne sont pas forcément adaptables en médecine vétérinaire et que le nombre d'outils disponibles en pharmacovigilance vétérinaire est moins élevé.

5. Contexte de l'étude

La lutte contre les ectoparasites représente un motif de consultation et conseil courant du vétérinaire, ainsi qu'un volume de vente important en exercice libéral. D'après une étude effectuée par l'Association Interprofessionnelle d'Étude du Médicament Vétérinaire, sur les ventes de produits commercialisés de laboratoires et distributeurs adhérents, ces produits représenteraient 11,75% des parts de marché des produits de santé animale et petfood, et en croissance continue sur

un marché globalement en diminution avec le fort recul récent des antibiotiques (Association Interprofessionnelle d'Étude du Médicament Vétérinaire, 2016), ce qui les place derrière les vaccins, le petfood et les produits divers de santé animale.

Les antiparasitaires externes sont des médicaments particuliers : la plupart du temps employés dans le cadre d'un traitement prophylactique, ils font également l'objet d'une utilisation répétée de par leur nature, et sur des animaux en grande majorité sains. La survenue de symptômes mettant un animal sain en danger de mort suite à l'utilisation d'un produit purement préventif est particulièrement choquante pour le propriétaire. De plus, les symptômes non graves de ces produits sont régulièrement observés et décris dans les RCP, tandis que les symptômes graves sont plus rares et donc plus méconnus.

Vis-à-vis de la profession, leur prescription est souvent banalisée et pourtant le risque d'effets délétères est réel. S'intéresser uniquement aux effets secondaires graves est donc plus percutant dans le cadre d'une communication aux praticiens. C'est un argument dans la balance bénéfice-risque au moment du choix de l'antiparasitaire, et sur lequel il faut bien communiquer avec le propriétaire.

Enfin les titulaires d'AMM qui reçoivent une partie des déclarations de pharmacovigilance, ont obligation de transmettre sous 15 jours toute déclaration d'effet indésirable grave impliquant une de leurs spécialités et faisant l'objet d'une déclaration spontanée. Cependant, les effets indésirables non graves sont eux transmis à l'Anses-ANMV à l'occasion des PSUR.

Dans le cadre de cette étude qui s'intéresse entre autres à des molécules récemment disponibles sur le marché français, la disponibilité des données sur la plage de temps définie aurait pu être lacunaire en raison de ce système de signalement retardé.

La limitation du travail aux effets indésirables graves se justifie par la disponibilité plus fidèle des données dans ce cadre, mais également par leur intérêt en pratique, en particulier dans la communication entre praticiens et propriétaires.

DEUXIÈME PARTIE
Étude rétrospective des déclarations spontanées d'effets indésirables graves concomitants à l'utilisation d'antiparasitaires externes

A. Matériel et méthode

1. Cas graves déclarés spontanément

Les cas ont été extraits de la base nationale de pharmacovigilance gérée par le département pharmacovigilance de l'Anses-ANMV. Ces données proviennent, d'après le système décrit précédemment, soit du titulaire, soit du CPVL, soit de l'ANMV. Furent retenues pour ce travail les déclarations spontanées d'effets indésirables graves en lien avec une utilisation d'antiparasitaire externe chez le chien ou le chat. La période d'étude s'étend du **1er janvier 2011 au 31 décembre 2015** soit 5 ans. Furent retenus uniquement les médicaments dont l'AMM était valide en France *a minima* au dernier jour de cette période et indiquait une utilisation dans l'espèce concernée, en excluant les cas où le médicament a été évalué comme non responsable des symptômes de l'animal (imputation N). Les cas d'administration accidentelle (ingestion de collier ou de pipette) furent également exclus, ainsi que les utilisations ne correspondant pas à l'espèce recommandée par le RCP (perméthrine chez le chat, spécialités bovines chez le chien…).

Les cas d'inefficacité n'ont également pas été retenus : en effet les suspicions d'inefficacité menant à des EI graves étaient un manque d'efficacité des produits anti-tiques chez les chiens, qui se voyaient alors atteints de piroplasmose. Or les produits anti-tiques, bien qu'ils participent à la protection de l'animal, n'offrent jamais une couverture parfaite, et beaucoup n'exercent leur activité qu'une fois que la tique a piqué, si bien que leurs RCP mentionnent la possible survenue de maladies vectorisées par les tiques.

2. Nombre d'animaux exposés aux différentes spécialités

Il faut déterminer des grandeurs permettant de comparer chacun des médicaments : pour cela, on travaille principalement avec le nombre de déclarations d'effets indésirables (à défaut d'avoir directement accès au nombre d'effets indésirables, tous n'étant pas déclarés) mais également l'exposition des animaux à ce médicament, qui est évaluée par une combinaison du chiffre de vente, de la posologie et des données commerciales du terrain.

Cette donnée essentielle est détenue par les titulaires d'AMM et fournie à l'occasion des PSUR de façon confidentielle pour des raisons de concurrence. Nous nous alignons donc dans notre raisonnement sur les directives européennes du volume 9B de l'Eudralex : il est ainsi recommandé de considérer une dose unitaire (pipettes spot-on, colliers, comprimés, ampoules et seringues unidoses) comme un animal traité, un effet indésirable pouvant apparaître après chaque application de produit.

Les spécialités en « gros » conditionnement et aux doses dépendantes du poids sont plus problématiques (sprays, poudres et shampooings) : en effet même si le RCP précise bien la dose

nécessaire, il n'y a aucune assurance qu'elle soit connue ni respectée des propriétaires. Ainsi certains titulaires font de réelles estimations selon la posologie tandis que d'autres se contentent de considérer un conditionnement équivalent à un animal traité. Pour des raisons de simplicité et également par zèle, nous avons conservé ce dernier raisonnement : dans cette logique le nombre d'animaux exposés est sûrement sous-estimé, les incidences d'EI déclarés vont être plus élevées (sachant que le nombre d'EI dans la population est également sous-estimé puisqu'on se contente des EI déclarés), ce qui amplifie l'impact du médicament Enfin, un certain nombre de spécialités possèdent une AMM chez le chien et le chat, le titulaire fournit alors une estimation du pourcentage utilisé dans chaque espèce grâce à leurs données commerciales, prospectives ou de terrain.

Ces données furent ainsi demandées directement à chaque laboratoire, afin de permettre de calculer une incidence des EI déclarés dans la population cible.

B. Bilan des cas

1. Nombre de cas rapportés

Le nombre de cas récoltés d'après les critères définis auparavant sont recensés dans le tableau 2. Des répartitions plus détaillées sont dans le tableau 3. La classe QP53 est divisée en deux selon la voie d'administration : une partie de ces produits s'applique sur la peau de l'animal et est donc classée dans les « QP53 topiques ». Cela concerne aérosols, shampooings, sprays, pipettes, poudres et colliers. Le reste des spécialités, constitué des comprimés, aliments, solutions buvables ou injectables, est rassemblé sous le nom de « QP53 systémiques ».

Un cas peut contenir plusieurs animaux traités d'où la distinction dans les tableaux entre le nombre de cas et le nombre d'animaux affectés. On constate, chez le chat comme chez le chien, que le pourcentage de décès est significativement plus élevé dans les déclarations QP54 (APE+API) et dans les déclarations QP53 systémiques que dans les QP53 topiques (comparaison effectuée avec un test du $\chi 2$ où la p-value est $< 0,05$). Il y a presque deux fois plus de décès déclarés dans les produits à administration systémique que topique.

Tableau 3 : Nombre de déclarations (cas graves) de pharmacovigilance par espèce et classe de molécule.

	Classe QP53	Classe QP54
Chat	332	74
Chien	319	29

Tableau 4 : Répartition des cas graves chez les chats et chiens selon le type de produit

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

Mais ces chiffres ne sont que des déclarations. On ne peut tirer aucune conclusion d'autant plus que la déclaration n'est *a priori* pas uniforme et largement biaisée : la sous-déclaration des EI bien connus des vieilles molécules (Fresnay *et al.*, 2016), la déclaration d'EI en lien possible mais incertain avec des molécules récentes, dans un souci de vigilance et en réaction aux arguments de vente qui présentent souvent les nouveaux médicaments comme plus sûrs que ceux de la génération précédente.

2. Nombre de déclarations de cas par année

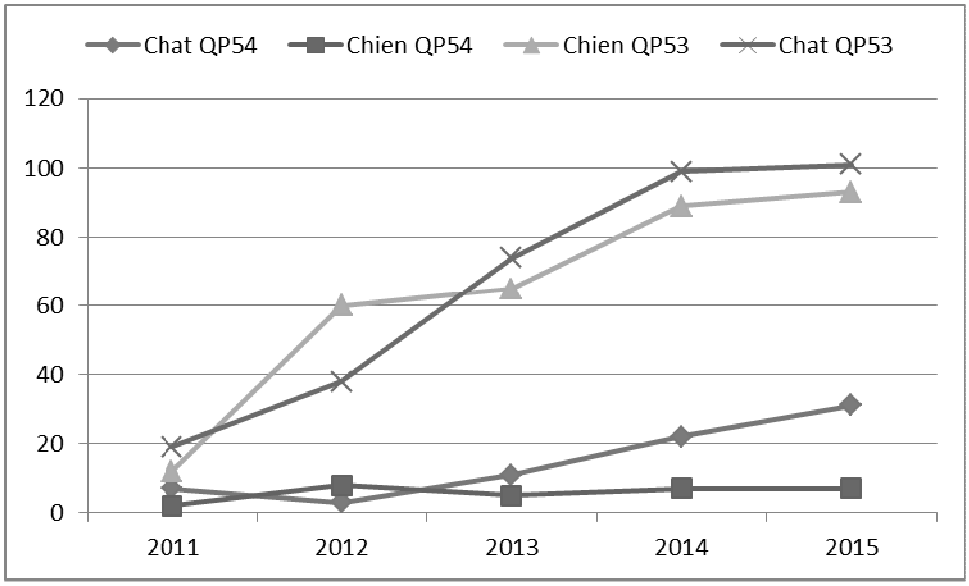
Au cours de la période, nous avons pu constater que le nombre de cas graves déclarés potentiellement liés à des administrations d'antiparasitaires a augmenté, en particulier pour les QP53. Cela est concomitant avec l'augmentation globale des déclarations sur la période (de 2836 en 2011 à 3822 en 2015), grâce aux actions de communication de l'ANMV et à la mobilisation des praticiens (tableau 4 et figure 21).

De plus cette classe contient les comprimés antiparasitaires longue action récemment autorisés et commercialisés qui représentaient un nombre important de déclarations d'effets indésirables graves (environ la moitié des cas de la période, aussi bien chez le chat que le chien).

Tableau 5 : Nombre de cas graves déclarés par année, espèce et classe de médicament

	Chat QP54	Chien QP54	Chien QP53	Chat QP53
2011	7	2	12	19
2012	3	8	60	38
2013	11	5	65	74
2014	22	7	89	99
2015	31	7	93	101
Total	74	29	319	331

Figure 20 : Évolution du nombre de cas graves déclarés sur la période



3. Incidence des cas selon la nécessité d'une prescription

Pour rappel, les médicaments APE sont de trois types en France :

- Ordonnance obligatoire et donc vente obligatoire en pharmacie ou cabinet vétérinaire.
- Sans ordonnance mais sans dérogation de vente, donc achat en pharmacie ou cabinet vétérinaire
- Sans ordonnance avec dérogation de vente, donc achat possible en pharmacie, cabinet, animalerie, supermarché, jardinerie, internet…

Comme expliqué auparavant, il est impossible pour l'ANMV de connaître les proportions de vente des produits selon les différents circuits puisque les titulaires n'ont aucune obligation de rendre compte de ce type d'information. Nous ne pouvons donc pas savoir d'où proviennent les produits et ne disposons que de ventes globales. Si l'on compare les produits à ordonnance obligatoire ou non, sur le principe que ceux-ci sont les seuls dont on est certains qu'ils nécessitent *a priori* une vraie consultation d'un vétérinaire, on obtient les résultats d'incidences du tableau 5.

Les produits sur ordonnances montrent ainsi des incidences d'effets indésirables graves plus élevés. Plusieurs éléments peuvent expliquer ces observations : ces animaux sont plus médicalisés puisqu'ils effectuent des visites chez le vétérinaire, le propriétaire sera donc plus disposé à rapporter les effets, d'autant plus avec un interlocuteur privilégié qu'est le prescripteur. D'autre part, les produits récents sont nécessairement sur ordonnance : ces principes actifs peuvent révéler lors de leur usage grand public des effets graves passés inaperçus dans les études cliniques. Enfin les produits systémiques pour lesquels il y a plus de déclarations d'effets indésirables graves sont encore tous sur ordonnance ce qui peut expliquer cette disparité.

En conséquence, les données sur les médicaments seront dans la suite de ce travail exploitées sans différencier les différents types de délivrance.

Tableau 6 : Incidence des effets indésirables graves selon le mode de prescription des médicaments

	Ordonnance	Sans ordonnance
Total	8,47E-06	2,99E-06
Chat	7,30E-06	3,87E-06
Chien	1,02E-05	2,36E-06

4. Nombre de médicaments par cas

Les cas peuvent éventuellement comporter plusieurs médicaments. Le tableau 6 recense les cas par leur nombre de médicaments associés. Furent plus particulièrement considérés les vaccins et les antiparasitaires internes (API), ces deux classes étant le plus fréquemment rencontrées en association avec les APE.

On constate qu'une large majorité des cas ne comporte qu'un médicament, à savoir l'APE. Néanmoins, en particulier avec les médicaments de la classe QP54, une part plus importante des déclarations était associée à d'autres médicaments, en particulier des vaccins et des API. Si l'on compare cela aux associations avec vaccins dans les cas non-graves, on n'observe pas de vraie différence de prévalence. De plus, comme on ignore quelle proportion d'animaux dans la population reçoivent de l'antiparasitaire au moment de leur rappel vaccinal, il est difficile d'évaluer si l'association de ces médicaments est un facteur de risque vis-à-vis des effets indésirables graves.

Il est vrai que les animaux de compagnie reçoivent parfois au cours de leur visite annuelle l'ensemble des prophylaxies classiques : vaccins, antiparasitaires externes et internes. La visite chez le vétérinaire est en effet l'occasion de prescrire et délivrer les produits, voire de se faire aider pour leur administration. Les RCP des vaccins recommandent d'ailleurs souvent de les effectuer sur des animaux correctement vermifugés, afin d'avoir un statut immunitaire le plus compétent possible au moment de la vaccination. Les puces étant des hôtes intermédiaires dans le cycle de certains parasites internes, il peut s'avérer judicieux d'effectuer ces traitements de façon simultanée, ou mieux, d'anticiper et de déparasiter l'animal avant la vaccination.

Tableau 7 : Médicaments associés dans les déclarations, nombre de cas à gauche, pourcentage à droite

Nombre de médicaments associés	QP53				QP54			
	Chat		Chien		Chat		Chien	
1	297	89,46%	258	80,88%	48	64,86%	21	72,41%
2	24	7,23%	40	12,54%	19	25,68%	5	17,24%
3	9	2,71%	17	5,33%	6	8,11%	3	10,34%
4+	2	0,60%	4	1,25%	1	1,35%	0	0,00%
dont vaccins	2	0,60%	20	6,27%	10	13,51%	4	13,79%
dont API	13	3,92%	9	2,82%	4	5,41%	0	0,00%

Il n'existe pas d'interaction documentée des APE avec les vaccins et les API, et on peut supposer que c'est simplement le fait que ces produits soient souvent utilisés de façon concomitante qui les fait apparaître dans ces traitements. L'utilisation de ces différents médicaments sur des échelles de temps réduites n'est donc a priori pas à décourager puisque cela participe à leur efficacité. Néanmoins, on peut noter qu'il existe des interactions connues et rapportées dans les RCP, par exemple chez le chien entre le spinosad et l'ivermectine, qui représentent quelques cas graves. Ces associations explicitement déconseillées ne devraient pas être administrées par les vétérinaires ; il est de leur devoir d'avoir connaissance des recommandations d'utilisation des médicaments qu'ils prescrivent.

5. Répartition des cas en fonction de l'imputation

Ne furent conservés dans l'analyse que les cas d'imputation autre que N. La répartition des cas se trouve dans le tableau 7. Le total des imputations peut être supérieur au nombre de cas : en effet il y avait parfois administration de deux spécialités APE dans un même cas.

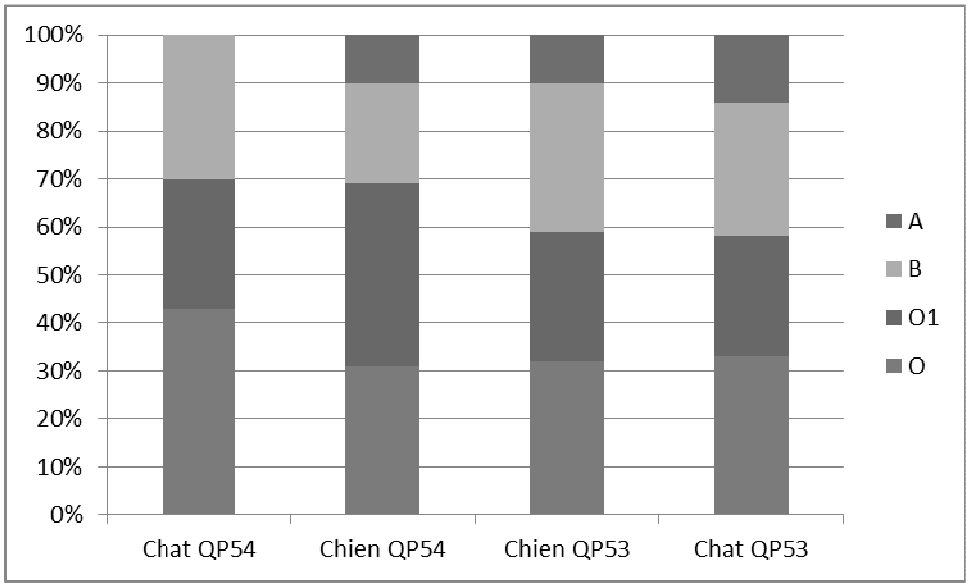
Les cas « probables » (A) et « possibles » (B) représentent 30% des déclarations des QP54 et 40% des déclarations des QP53 (figure 22). C'est assez peu : par exemple si l'on regarde les déclarations d'effets indésirables des APE dans leur globalité (graves et non-graves) sur la même période, les imputations A et B représentent 70% des cas. Nous pouvons donc en déduire une certaine difficulté d'imputation des symptômes graves à l'utilisation d'APE.

Tableau 8 : Répartition des cas graves par imputation en pourcentage à gauche et en nombre de cas à droite

	Chat QP54	Chien QP54	Chien QP53	Chat QP53
O	43	31	32	33
O1	27	38	27	25
B	30	21	31	28
A	0	10	10	14
Total %	100%	100%	100%	100%

	Chat QP54	Chien QP54	Chien QP53	Chat QP53
O	32	9	102	110
O1	20	11	89	85
B	22	6	98	95
A	0	3	32	46
Total cas	74	29	321	336

Figure 21: Répartitions des cas graves selon leur imputation, l'espèce et la classe du médicament



Ces derniers sont majoritairement la mort (spontanée ou par euthanasie lors d'état de santé trop dégradé de l'animal) et les convulsions. En effet, bien que l'on connaisse l'action neurologique de ces substances actives, il n'est pas toujours évident de déterminer avec certitude leur rôle dans une crise convulsive ou *a fortiori* un décès, d'autant plus que l'anamnèse des cas est rarement complète, et que si l'on peut généralement se fier au sens clinique du confrère rapporteur, on se doit tout de même de rester réservé face à des déclarations émanant des propriétaires des animaux.

Pour les décès, les proportions de cas évalués d'imputation A ou B chute encore : 10% pour le chat QP53, 12% pour le chat QP54, 5% pour le chien QP53, 34% pour le chien QP54.

Par exemple, un des cas était celui d'un chien décédé peu de temps après l'administration d'un comprimé APE, mais le suivi du cas par le vétérinaire traitant a révélé à l'autopsie une dilatation-torsion de l'estomac de l'animal. Sans pouvoir totalement exclure un possible rôle du médicament, cette affection est bien connue, avec un pronostic assez réservé ; cela démontre bien la difficulté que l'on peut avoir à imputer des symptômes graves, rares (un effet peu observé sera moins corrélé au médicament) et non-pathognomoniques à des médicaments d'action systémique *a priori* limitée, dossier d'AMM à l'appui.

6. Symptômes rapportés

Les symptômes sont entrés dans la base avec la classification VeDDRA. Ces derniers sont rassemblés en termes Systemic Organ Class (SOC) qui permettent d'estimer la prévalence des atteintes de chaque appareil (figures 23 et 24). Les cas graves sont les cas contenant au moins un symptôme grave. Néanmoins d'autres symptômes non-graves peuvent être associés à ce cas. Ils sont conservés dans ce travail et apparaissent ainsi dans les résultats. En effet ils peuvent parfois participer à la décision d'euthanasie de l'animal.

Les troubles systémiques sont les plus représentés : ils rassemblent beaucoup de termes non spécifiques, de la mort (spontanée ou euthanasie) à l'*abnormal test result* (très large car sans discrimination du type de test), ainsi que tous les symptômes généraux dont l'origine n'est pas forcément systémique. La mort est considérée comme un trouble systémique dans la classification

VeDDRA. Ici, nous avons constaté un important nombre de cas de décès ce qui explique la forte représentation des troubles systémiques.

Ensuite viennent les troubles neurologiques qui rassemblent désordres du système nerveux central, du système neuromusculaire, parésies, paralysies et neuropathies périphériques. Comme détaillé dans la première partie de ce travail, la plupart des molécules utilisées comme traitement antiparasitaire chez les carnivores ont une action neurologique sur les mammifères et les insectes, avec une préférence accrue pour ces derniers, ce qui participe à la sûreté de ces médicaments. Mais leur action résiduelle sur les animaux hôtes peut s'exprimer lors d'intoxication avec des doses trop grandes ou bien dans le cas de sensibilité individuelle plus élevée. Puis en troisième position se trouvent les troubles du système digestif (vomissements, diarrhée).

Grâce à un test du $\chi 2$, on constate que chez le chien comme chez le chat, les troubles systémiques sont significativement plus présents dans les déclarations d'APE systémiques que topiques (donc en particulier la mort, ce qui corrobore les résultats précédents), et que les troubles neurologiques sont significativement plus présents dans les déclarations d'APE topiques que systémiques. Lorsqu'on s'intéresse aux signes individuels (figures 25 et 26, où ne figurent que les symptômes présents dans au moins 10 cas au total), la plupart des effets semblent néanmoins peu spécifiques.

Figure 22: Répartition des cas graves des QP53 par SOC chez le chien

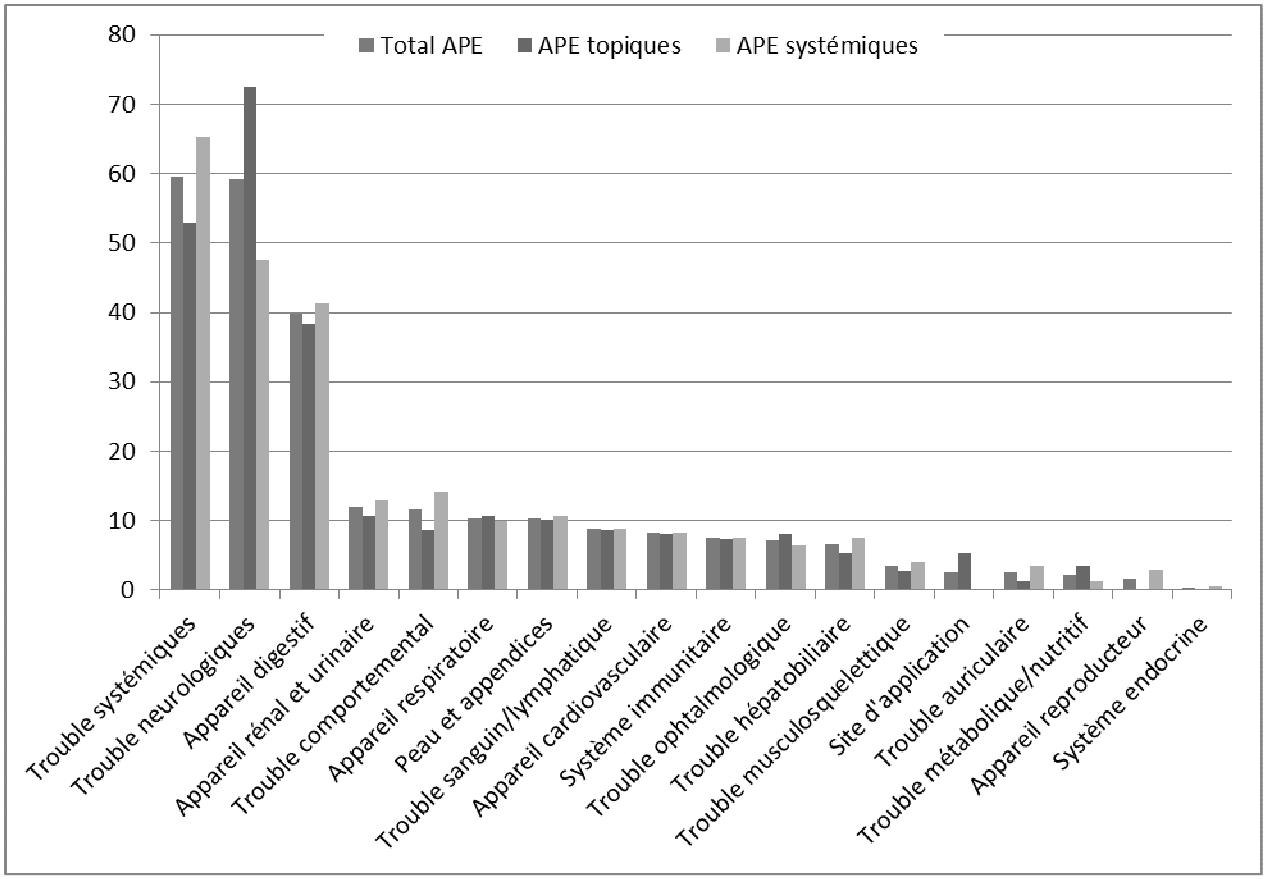


Figure 23 : Répartition des cas graves des QP53 par SOC chez le chat

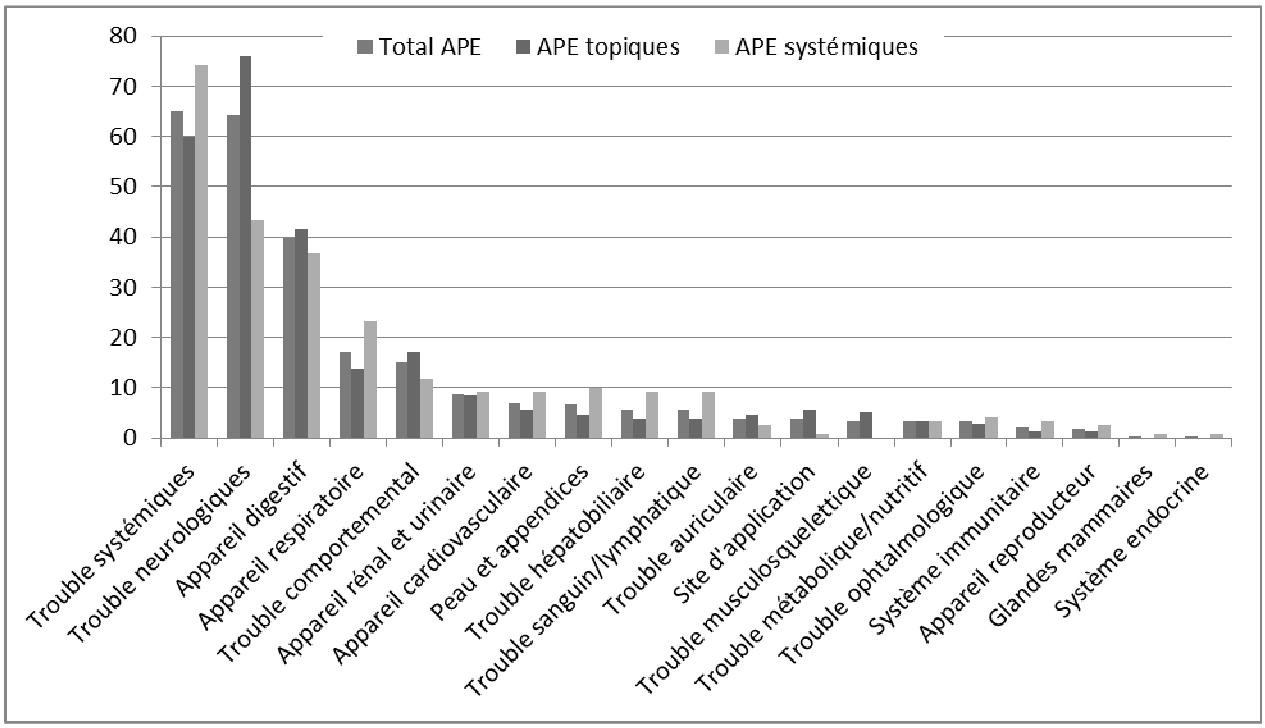


Figure 24 : Répartition des symptômes des QP53 chez le chien

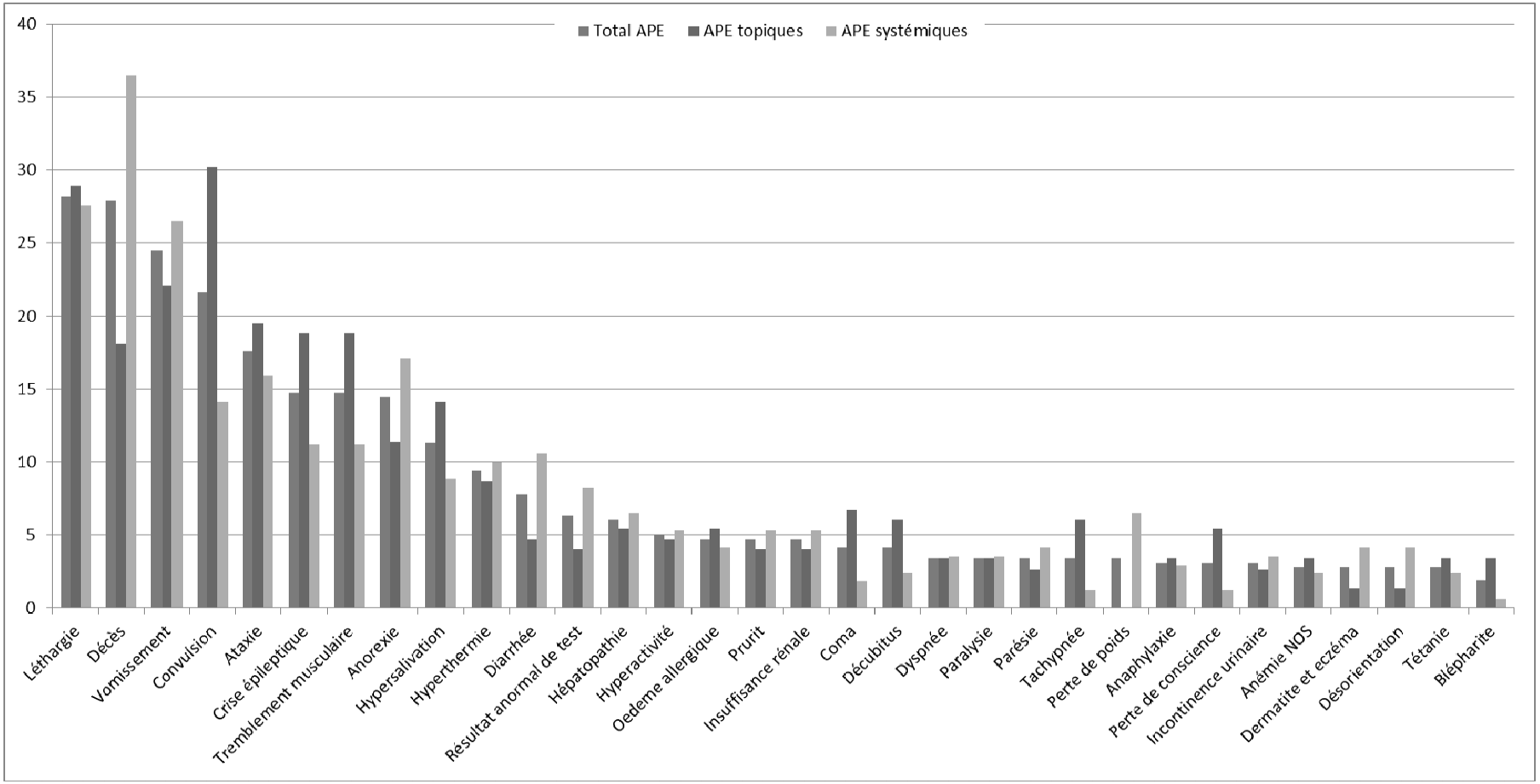
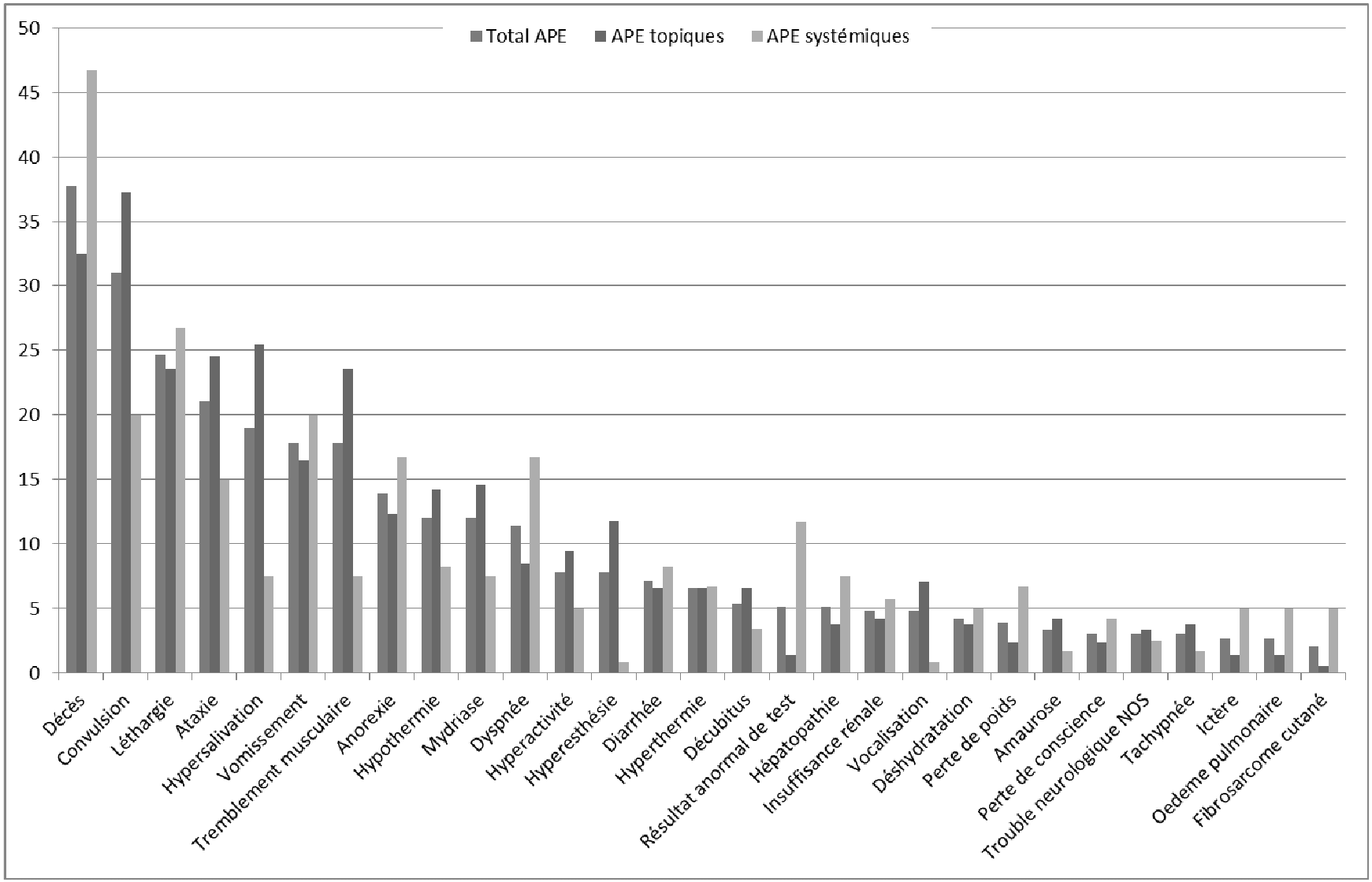


Figure 25 : Répartition des symptômes des QP53 chez le chat



Chez le chien, l'effet indésirable majoritairement observé est la léthargie. Les effets neurodépresseurs de la majorité des principes actifs commercialisés peuvent effectivement causer ce type de troubles. Ensuite vient la mort, significativement plus déclarée avec les APE QP53 systémiques que topiques (test du $\chi 2$), puis les vomissements présents équitablement dans les deux voies, puis les convulsions, significativement plus déclarées lors d'utilisation des APE QP53 topiques que systémiques (test du $\chi 2$). Le coma et la perte de conscience sont plus fréquents dans les déclarations suite à l'utilisation de spot-on que de comprimés, et c'est l'inverse pour la diarrhée et la perte de poids.

Chez le chat, l'effet indésirable le plus déclaré est la mort, significativement plus déclarée avec les APE QP53 systémiques que topiques (test du $\chi 2$). Ensuite viennent les convulsions, plus déclarées lors d'utilisation des APE QP53 topiques que systémiques (test du $\chi 2$), puis la léthargie, présente dans les deux cas. L'ataxie, l'hypersalivation et les tremblements musculaires sont plus fréquents dans les déclarations suite à l'utilisation de spot-on que de comprimés, et c'est l'inverse pour la dyspnée.

Pour les médicaments de la classe QP54, les répartitions par organe atteint sont dans le tableau 8 et par symptôme dans les figures 27 et 28.

Tableau 9 : Répartition cas graves des QP54 par SOC et espèce

Système d'Organe atteint	Chat % des 74 cas
Trouble systémique	82,4
Trouble neurologique	58,1
Appareil digestif	35,1
Appareil respiratoire	14,9
Trouble comportemental	13,5
Trouble ophtalmologique	12,2
Appareil cardiovasculaire	10,8
Peau et appendices	8,1
Appareil rénal et urinaire	8,1
Trouble sanguin/lymphatique	6,8
Trouble hépatobiliaire	5,4
Site d'application	5,4
Trouble auriculaire	4,1
Trouble métabolique/nutritif	2,7
Appareil reproducteur	1,4
Trouble musculosquelettique	1,4
Système endocrine	1,4

Système d'Organe atteint	Chien % des 29 cas
Trouble systémique	65,5
Trouble neurologique	58,6
Appareil digestif	37,9
Appareil respiratoire	20,7
Appareil cardiovasculaire	17,2
Système immunitaire	13,8
Trouble comportemental	13,8
Peau et appendices	3,4
Appareil reproducteur	3,4
Appareil rénal et urinaire	3,4
Trouble hépatobiliaire	3,4
Trouble ophtalmologique	3,4
Trouble sanguin/lymphatique	3,4
Site d'application	3,4

Figure 26 : Répartition des symptômes des QP54 chez le chien

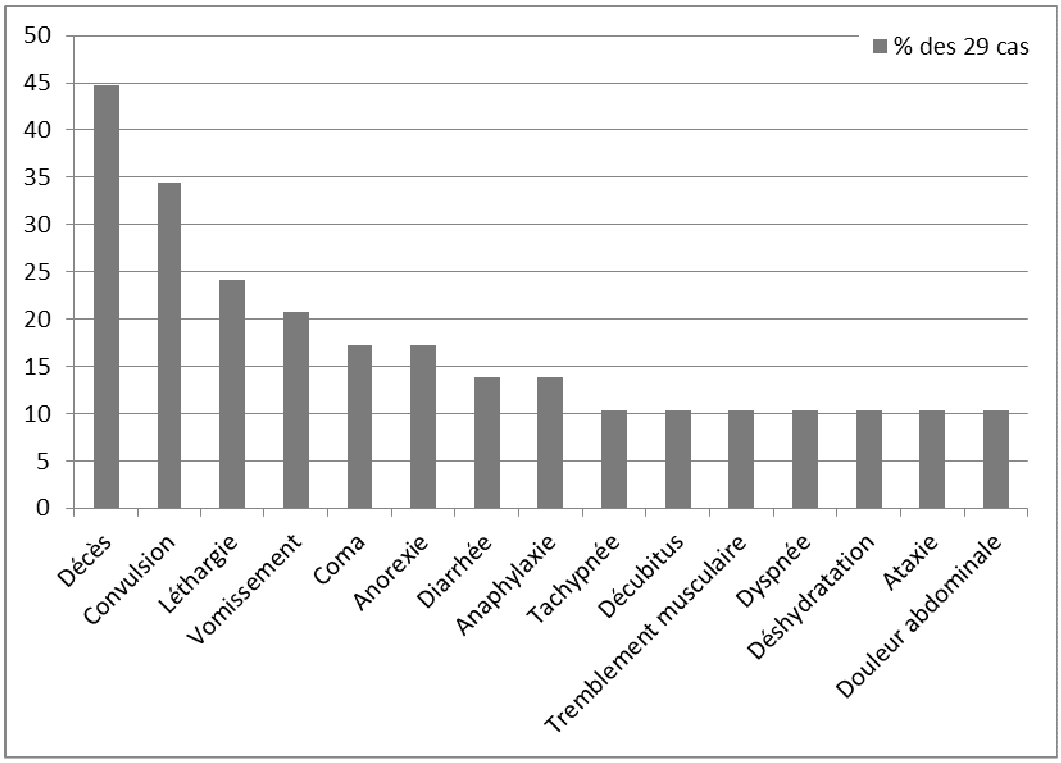
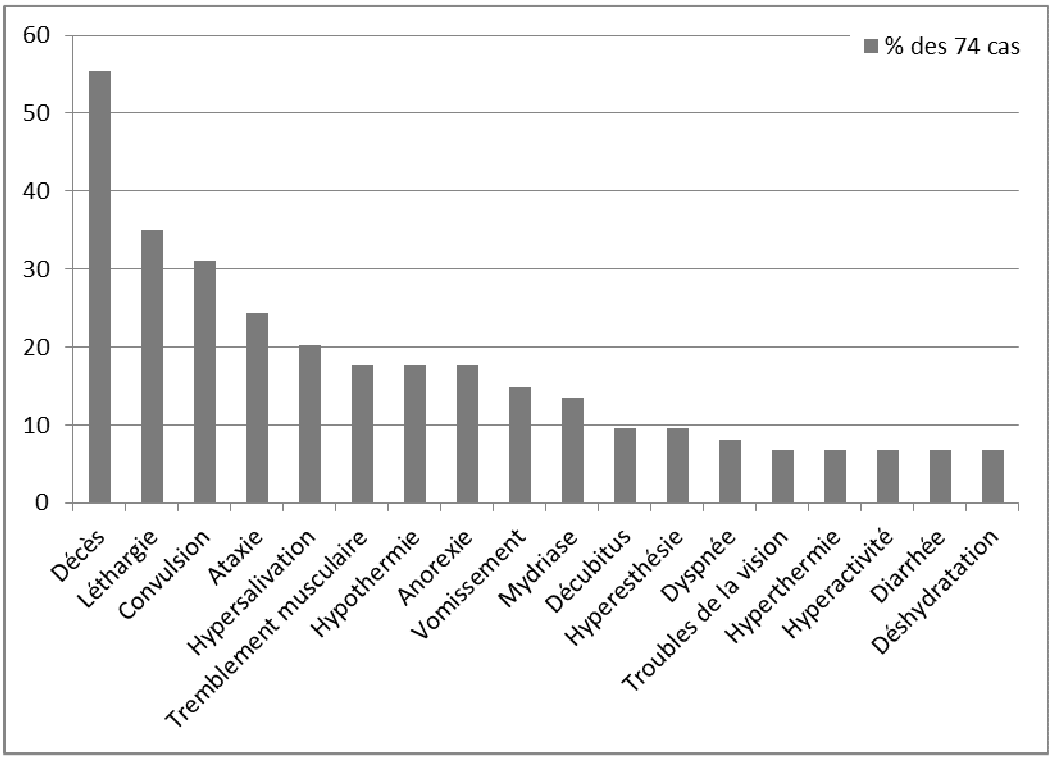


Figure 27 : Répartition des symptômes des QP54 chez le chat



Les symptômes des déclarations de ces médicaments ont sensiblement la même répartition : le plus déclaré est la mort, aussi bien pour le chat que pour le chien, suivi des convulsions, de la léthargie, des vomissements et du coma pour le chien, et de la léthargie, des convulsions, de l'ataxie et du ptyalisme pour le chat.

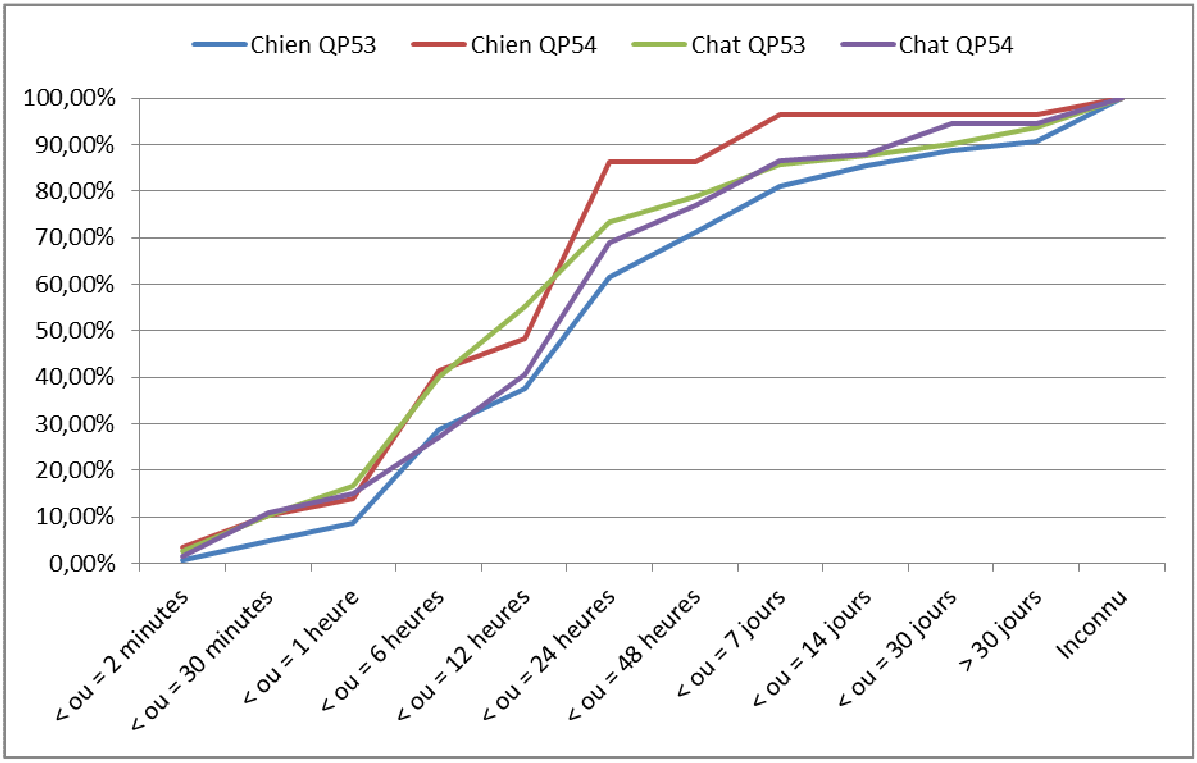
Le ptyalisme comme effet indésirable de ces médicaments est cohérent avec les substances utilisées : la stimulation du système parasympathique provoque la salivation. L'acétylcholine est le neurotransmetteur de ce système et active les cellules acinaires pancréatiques (Kook, 2013).

De même, les vomissements sont un effet indésirable courant en particulier suite à l'utilisation de médicaments par voie orale, même si le mécanisme sous-jacent n'est pas toujours identifié avec précision.

7. Délai d'apparition des effets indésirables

Les médicaments et principes actifs utilisés n'ont pas tous le même mode d'action ni la même vitesse d'absorption. On s'intéresse ainsi au temps entre l'administration et la manifestation d'effets indésirables par le patient. Comme visible sur la figure 29, la large majorité des effets indésirables apparaissent entre une et vingt-quatre heures après l'administration (plus grande pente), et ce pour les deux espèces et les deux classes de médicaments.

Figure 28 : Proportions cumulées du délai d'apparition des effets indésirables par classe



On peut ainsi inciter une surveillance particulière des animaux durant cette période, aux aguets d'effets indésirables graves. Aussi nous pouvons en déduire que les effets apparaissant dans les 24 heures après administration sont plus probablement liés au médicament. Cela correspond d'ailleurs pour la majorité des principes actifs au temps nécessaire pour avoir une biodisponibilité et une concentration plasmatique maximales.

8. Âge des animaux

Les cas concernaient des animaux de tout âge. On les sépare en différentes classes pour les comparer (tableau 9).

Tableau 10 : Répartition des cas par classe d'âge

Âge	Nombre de cas				Pourcentage des cas			
	Chien QP53	Chat QP53	Chien QP54	Chat QP54	Chien QP53	Chat QP53	Chien QP54	Chat QP54
< 2 mois	5	19	0	6	0,02	0,06	0,00	0,08
[2 mois - 1 an[	40	61	15	25	0,13	0,18	0,52	0,34
[1-3 ans[	25	41	0	11	0,08	0,12	0,00	0,15
[3-10 ans[	154	121	10	22	0,48	0,36	0,34	0,30
≥ 10 ans	65	62	3	5	0,20	0,19	0,10	0,07
Inconnu	30	28	1	5	0,09	0,08	0,03	0,07

À noter que pour le chat, il y avait 4 déclarations avec les QP53 qui concernaient des embryons/nouveaux nés, dont deux suite à l'utilisation d'Activyl® dont le RCP précise que l'innocuité sur les animaux gestants n'est pas prouvée.

On constate que les catégories d'âge les plus représentées dans les déclarations sont les jeunes animaux suivi des adultes pour les médicaments QP54, et les adultes suivis des vieux animaux puis des jeunes pour les médicaments QP53. Les jeunes animaux sont probablement les plus prompts à être traités avec des médicaments à large spectre, contre parasites internes et externes, mais la comparaison des différentes classes demeure difficile.

En effet il y a toujours des données manquantes d'où la proportion d'animaux d'âge inconnu. Les animaux non-sevrés, pour lesquels le risque de surdosage est réel en raison de leur faible poids et de leur physiologie différente, sont également peu représentés. Mais les spécialités APE n'étant pas autorisées pour des animaux si jeunes, leur exposition est également *a priori* faible, du coup on ne peut tirer aucune conclusion de ces données.

D'une façon plus générale, connaître l'exposition réelle de la population par tranche d'âge est difficile. On dispose certes d'une pyramide des âges des chiens français par les chiffres de sondage de la FACCO[3] en 2012 (moins d'un an 5% , 1 à 3 ans 20,7%, 4 à 7 ans 30,7%, 8 à 11 ans 27,8%, 12 ans et plus 15,8% avec une moyenne à 6,87 ans), mais de toute façon, toute supposition sur cette question est soumise à tant de biais (qui traite son animal régulièrement ? quel type d'animal ? de quel âge ?) que l'on ne pourrait rien extrapoler, ni apporter aucun élément supplémentaire. Cela reste ainsi du domaine des observations.

9. Poids des animaux

De même, on s'intéresse au poids des animaux : bien que de nombreuses spécialités aient des gammes avec des dosages individuels pour les différentes fourchettes de poids, comme la plupart de ces médicaments sont toxiques pour les mammifères de façon dose-dépendante, cela pourrait expliquer la survenue d'effets indésirables. Cela effectue également une discrimination par taille et dans une moindre mesure race d'animal, en particulier chez le chien. Le poids a été divisé en fourchettes (tableau 10).

[3] Chambre syndicale des Fabricants d'Aliment Préparés pour Chiens, Chats, Oiseaux et autres animaux familiers

Tableau 11 : Résultat des cas par poids et espèce

	Nombre de cas		Pourcentage	
	Chien QP53	Chien QP54	Chien QP53	Chien QP54
< 2 kg	18	6	0,06	0,21
2 - 10 kg	113	13	0,35	0,45
10 - 20 kg	63	3	0,20	0,10
20 - 40 kg	90	7	0,28	0,24
> 40 kg	18	0	0,06	0,00
Inconnu	17	0	0,05	0,00

	Nombre de cas		Pourcentage	
	Chat QP53	Chat QP54	Chat QP53	Chat QP54
< 2 kg	37	24	0,11	0,32
2 - 6 kg	197	35	0,59	0,47
> 6 kg	27	5	0,08	0,07
Inconnu	71	10	0,21	0,14

Les cas sont principalement survenus chez des chats de poids moyen et des chiens entre 2 et 40 kilogrammes. Or lorsqu'on observe les chiffres de ventes des différentes gammes, on constate que pour les chiens, les spécialités pour très petits ou très grands animaux sont moins vendues que les autres, laissant penser que la majorité des animaux des deux espèces sont de taille moyenne. Les chiens les plus répandus sont ceux de taille moyenne à grande. Les chiffres d'inscription au Livre des Origines Françaises de la Société Centrale Canine semblent corroborer cette hypothèse (Société Centrale Canine, 2015), mais les chiens de race ne représentant qu'une minorité des chiens français, cet argument est à prendre avec réserve. Ainsi, il y a un manque de données sur la population globale ou exposée aux APE pour pouvoir tirer des conclusions, mais on est a priori peu surpris vu la sous-représentation des chiens aux poids extrêmes de retrouver la majorité des déclarations sur les animaux « moyens ».

Par contre, on observe qu'avec les médicaments de la classe QP54, les animaux légers semblent particulièrement affectés, chez le chat comme le chien. Les animaux de ces intervalles de poids ne semblaient pourtant pas spécialement affectés par les produits QP53. Néanmoins comme le nombre de cas dans cette classe est réduit, et qu'une surexposition des animaux légers aux QP54 n'est pas à exclure (par exemple des jeunes animaux qui reçoivent avec assiduité les premiers traitements antiparasitaires externes et internes) il est difficile de tirer des conclusions précises. Ces observations incitent simplement à une surveillance accrue des petits animaux après administration des médicaments endectocides.

10. Race des animaux

Les facteurs de race dans la survenue d'effets indésirables sont intéressants. Par exemple, c'est l'attention des praticiens et la mise en commun de ces données par la pharmacovigilance qui a permis de mettre en évidence la sensibilité plus grande des colleys aux avermectines. Mais certaines races étant bien plus répandues que d'autres en France (Labradors et Golden Retrievers par exemple), il peut être difficile d'imputer une plus grande représentation d'une certaine race parmi les animaux touchés à une réelle sensibilité plutôt qu'à une surreprésentation de la race dans les animaux exposés. C'est pourquoi nous ne présenterons pas ici la répartition par race qui ne permettait pas non plus de conclusions solides.

11. Nombre de cas par médicament

Cette information ne permet pas réellement de conclusion, car comme vu précédemment les déclarations d'EI ne reflètent pas directement les EI réels dans la population, et la déclaration est

également probablement biaisée selon les médicaments. Les raisons sont multiples et ce sujet sera rediscuté ultérieurement, mais il semble également que la déclaration ne soit pas homogène, selon la gravité ou le produit concerné.

De plus, le nombre de déclarations d'EI par médicament ne permet nullement de tirer des informations particulières. En effet, les comparaisons sont impossibles : cela n'a pas de sens de comparer des nombres d'EI déclarées, mais uniquement des incidences.

C. Étude qualitative : comparaison des risques

1. Répartition des symptômes par principe actif

Les différents principes actifs n'ont pas la même répartition des symptômes. Furent ici conservés les principes actifs ou combinaisons de ces derniers faisant l'objet de plus de 10 déclarations (tableaux 11 et 12).

On constate que les différentes spécialités ne présentent pas les mêmes profils. En concordance avec ce qui fut observé précédemment, les spot-on présentent plus de symptômes neurologiques (ataxie, convulsions) que les comprimés. Par contre, ces derniers présentent globalement une plus grande proportion de décès.

Tableau 12 : Pourcentage de symptômes dans les déclarations de cas graves par substance active ou combinaison de substances (Chat)

	Décès	Convulsion	Ataxie	Cécité/Amaurose	Dyspnée	Hémorragie	Hépatopathie	Insuffisance rénale	Choc circulatoire	Avortement/Malformation	Surdité/Affection oreille interne
Indoxacarbe	4,8	40,3	43,5	8,1	3,2	1,6	0	0	1,6	3,2	3,2
Imidaclopride	16,7	50	5,6	5,6	0	5,6	11,2	11,1	5,6	0	0
Imidaclopride/Moxidectine	66,7	41,7	25	0	25	0	8,3	16,7	8,3	0	0
Éprinomectine	62,1	27,6	24,1	3,4	6,9	3,4	6,9	3,4	6,9	0	6,9
Spinosad	51	21,6	15,7	4	16,7	4,9	8,8	4,9	2	3	1
Contient Fipronil	40,5	43,2	14,9	9,5	12,2	1,4	5,2	4,1	0	0	1,4
Fipronil/Méthoprène	38,5	46,2	3,8	11,5	3,8	0	3,8	3,8	0	0	0
Sélamectine	45,5	30,3	24,2	9,1	3	0	3	0	0	3	0
Tétraméthrine	56,7	36,7	30	0	16,7	3,3	3,3	3,3	0	0	0

Tableau 13 : Pourcentage de symptômes dans les déclarations de cas graves par combinaisons de principes actifs (Chien), Fipronil = spécialités contenant du fipronil, hors combinaisons avec amitraz et perméthrine

	Décès	Convulsion	Ataxie	Crise épileptique	Cécité/Amaurose	Dyspnée	Hémorragie	Hépatopathie	Insuffisance Rénale	Paralysie	Avortement/ Malformation
Indoxacarbe	18,2	27,3	27,3	22,7	4,5	0	18,1	0	4,5	0	0
Imidaclopride	45,5	36,4	9,1	0	18,2	9,1	5,6	0	0	0	9,1
Fluralaner	28,9	4,4	6,7	13,3	0	2,2	11,1	6,7	4,4	0	2,2
Amitraz	10,5	21,1	21,1	0	0	0	5,3	10,5	5,3	5,3	0
Spinosad	37,3	17,6	22,5	11,8	4,9	2,9	4,9	7,8	4,9	3,9	0
Fipronil	22,2	22,2	11,1	13,9	0	11,1	2,8	2,8	2,8	5,6	0
Afoxolaner	45	15	5	5	0	10	5	0	5	10	0
Perméthrine	22,7	31,8	18,2	18,2	4,5	0	0	4,5	4,5	4,5	0
Deltaméthrine	5	35	30	25	0	0	0	0	0	5	0
Fluméthrine	23,5	29,4	11,8	41,2	0	5,9	0	11,8	5,9	0	0
Sélamectine	46,2	38,5	15,4	7,7	0	15,4	7,7	7,7	0	0	0

Il peut être difficile d'évaluer le risque d'effets indésirables graves tels que les morts-nés ou les défauts de naissance : la plupart de ces produits étant déconseillés sur animaux gestants, l'exposition ne peut être tenue pour uniforme. Une absence de cas n'est en effet pas une absence de risque, surtout lorsque la population d'animaux exposés (soit les animaux gestants) est faible.

Les profils liés à la toxicologie métabolique de ces produits sont également peu précis. En effet même si la plupart de ces produits sont métabolisés par le foie ou voient leurs métabolites excrétés par les reins, il est difficile de trancher entre maladie sous-jacente ou intoxication aigüe par le médicament. Les dyspnées ont une plus forte prévalence chez le chat, ce qui recoupe les observations précédentes. Les félins semblent également plus touchés par les surdités ou les problèmes d'oreille internes que les chiens, qui ne présentent que peu de déclarations avec ces symptômes comparé aux chats.

Globalement les tableaux cliniques en cas d'intoxication ou de sensibilité particulière sont assez proches, et aucun effet indésirable pathognomonique d'un médicament particulier ne transparaît. Il y a certes quelques hétérogénéités dans les profils d'EI mais il est difficile de savoir si ce sont de réelles différences ou simplement le résultat de biais d'échantillonnage, compte tenu du nombre relativement faible de déclarations.

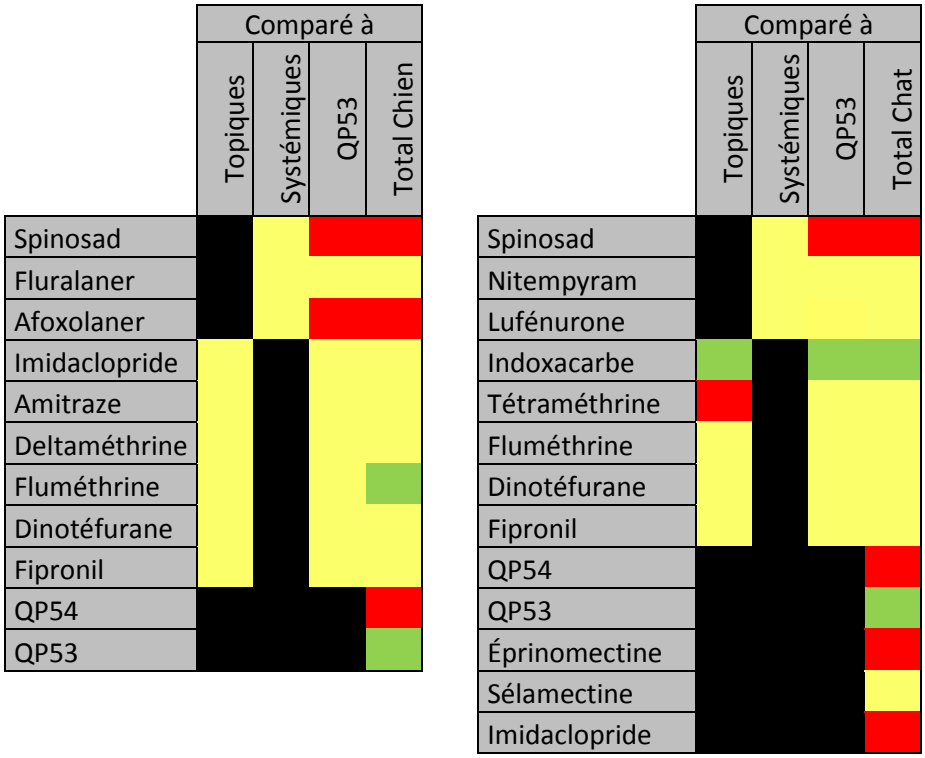
2. Proportional Reporting Ratio : cas des décès

Le PRR permet d'identifier rapidement, dans une base de données de déclarations d'EI, des signaux de disproportion de déclaration pour des couples médicament-signe clinique. Le résultat du calcul est une valeur de PRR et son intervalle de confiance: si 1 est compris dedans, il n'y a pas de différence entre le médicament isolé et le reste du groupe dont il fait partie face au symptôme étudié. Si 1 est supérieur à l'intervalle, le médicament a un effet « protecteur » en ce sens que les

déclarations à son encontre présentent moins souvent le symptôme que dans le reste des déclarations du groupe. À l'inverse, si 1 est inférieur à l'intervalle, le médicament est plus souvent déclaré pour ce symptôme donné : le risque de voir le symptôme apparaître est accru face aux autres médicaments du groupe.

Nous allons ici effectuer ces calculs pour le symptôme « décès » (tableau 13). Le choix de la mort découle de plusieurs raisons : c'est l'effet indésirable le plus grave, facile à identifier, qui ne se produit par définition qu'une fois, et qui est traité à part dans les bases de données de pharmacovigilance. Cela permet un recueil facile et fidèle de ces informations. Nous comparons ainsi par espèce, pour les principaux médicaments ou principes actifs (arbitrairement choisis comme ayant plus de 10 déclarations et des décès) si leur utilisation montre une proportion plus élevée de morts comparés aux autres du même groupe. Les groupes retenus sont le total des APE (QP53 et QP54 réunis), les QP53, et la distinction QP53 administrés par voie systémique ou topique. Les QP54 n'ayant que peu de déclarations, ils ne font pas l'objet d'une catégorie à part.

Tableau 14 : PRR pour le symptôme "décès" chez le chien (gauche) et le chat (droite), par médicament ou substance (rangs), en comparaison à une catégorie (colonne). En noir : pas de PRR calculable (catégories disjointes). En vert : Déclarations moindres de décès par rapport à la catégorie ('protecteur' face au symptôme décès). En jaune : Pas de différence de déclaration de décès (neutre). En rouge : Plus de déclarations de décès par rapport à la catégorie ('risque' face au symptôme décès).



Nous observons que pour les chiens il n'y a pas de différence par classe topique/systémique, aucun produit n'est plus à risque que ceux de sa catégorie proche. Par contre, au sein des QP53 ainsi que comparé à l'ensemble des déclarations pour le chien, le spinosad et l'afoxolaner présentent plus de cas de décès que les autres. Toutefois, comparé au total des produits, les QP53 chez le chien présentent légèrement moins de décès que le reste du groupe c'est-à-dire les QP54 ; on retrouve bien les conclusions précédentes. La fluméthrine est dans proportionnellement peu de déclarations d'EI s'étant soldées par un décès. Le reste des médicaments est sans différence pour le symptôme « décès » comparé aux autres.

Chez le chat, les constats sont assez proches : le spinosad est l'objet de beaucoup plus de déclarations liées à des décès que les QP53 ou les APE pour chat en général. Au contraire l'indoxacarbe est dans beaucoup de déclarations mais peu se soldent par des décès, d'où les déclarations moindres de décès en proportion dans toutes les classes. La tétraméthrine est l'objet de beaucoup plus de décès que les autres produits topiques. Même si les QP54 sont plus à risque de mort que les QP53, ce n'est pas de façon uniforme : la sélamectine a un effet neutre sur les décès quand on le compare à tous les autres produits APE pour chat, contrairement à l'éprinomectine ou à l'imidaclopride qui présentent un risque face aux décès.

Le PRR a une valeur d'alerte, en permettant de mettre en évidence des signaux sur la base d'un déséquilibre de déclaration vis-à-vis d'un symptôme particulier. Puisque ici nous avons accès aux données de vente des médicaments sur la période d'étude, on peut estimer l'exposition à ces médicaments et donc calculer l'incidence des morts déclarées. Nous pouvons ensuite comparer les alertes du PRR aux incidences. Ces dernières bien que toutes très rares (< à 1 animal sur 10 000) montrent des disparités (tableau 14).

Tableau 15 : Incidence des décès pour les molécules soumises au PRR

Incidence des décès			
Chat		Chien	
Tétraméthrine	3,06E-05	Spinosad	5,70E-06
Lufénurone	2,06E-05	Fluralaner	4,96E-06
Spinosad	1,66E-05	Dinotéfurane	4,37E-06
Dinotéfurane	1,51E-05	Sélamectine	3,14E-06
Éprinomectine	1,41E-05	Fluméthrine	2,91E-06
Indoxacarbe	5,03E-06	Deltaméthrine	2,91E-06
Fluméthrine	4,63E-06	Imidaclopride	2,51E-06
Imidaclopride	2,38E-06	Afoxolaner	4,75E-07
Sélamectine	1,54E-06	Amitraz	2,60E-07
Nitempyram	1,09E-06	Fipronil	1,63E-07
Fipronil	6,04E-07		

La tétraméthrine et le spinosad se retrouvent effectivement avec des incidences de décès importantes comparées aux principes actifs proches. On voit apparaître la lufénurone qui ne semblait pas présenter un risque particulier : ce produit a en effet des ventes faibles et une incidence d'EI graves élevées, pour quelques décès. Le rapport décès / autres symptômes n'était donc pas si affolant, mais rapporté à la population exposée qui est faible, les décès sont finalement plus présents avec ce produit que les autres. Au contraire, l'afoxolaner avait beaucoup de décès dans ses déclarations comparé aux concurrents. Mais ramené à la population totale, il est finalement dans les médicaments ayant la moindre incidence de décès : cela signifie qu'il y avait peu de déclarations par rapport à l'exposition réelle, quoi qu'en grande partie de décès. L'indoxacarbe, qui semblait avoir un effet protecteur est finalement assez neutre : il y avait beaucoup de déclarations pour ce médicament, dont peu de décès, mais rapporté à une faible exposition, l'incidence des décès est moyenne.

Cette comparaison met en évidence que le PRR n'est qu'un outil d'alerte et n'est pas suffisant : il faut ensuite un vrai travail d'analyse par les équipes de pharmacovigilance. Il est d'ailleurs utilisé le plus souvent sur un médicament uniquement, en comparaison avec l'ensemble des données disponibles (ce qui représente la majorité des actions des équipes de pharmacovigilance, pour suivre un produit nouvellement autorisé ou lors d'émergence d'un

symptôme habituellement peu observé qui semble lié à un médicament particulier par exemple), plutôt que pour comparer différents médicaments entre eux.

D. Étude quantitative : évaluation de l'incidence

Dans cette partie nous allons évaluer l'incidence réelle des EI graves déclarés.

1. Par spécialité

L'incidence des EI graves déclarés, médicament par médicament n'a que peu d'intérêt : certains médicaments sont identiques et ont des noms et AMM différents pour des raisons purement commerciales (les nombreux génériques de fipronil par exemple). Les produits ont souvent plusieurs dosages selon le poids de l'animal, mais cela ne signifie pas que l'un a une meilleure innocuité que les autres ; cela dépend simplement du nombre de déclarations et des chiffres de ventes qui peuvent donner une impression artificielle de différence au sein d'une même gamme.

Néanmoins, on peut faire quelques remarques : l'incidence va de 0 (cas de l'absence d'EI déclaré) à 0,000156. Deux médicaments sont en effet au-dessus du seuil des effets « rares » (un animal sur 10 000), avec des incidences de 0,000156 pour un shampooing pour chat à base de tétraméthrine, et 0,00013 pour un aérosol à base de pipéronyl butoxide et de tétraméthrine possédant l'AMM pour les deux espèces, dans le cadre de son utilisation chez le chat. Ces deux médicaments ont de faibles volumes de vente (inférieur à 10 000 traitements sur la période), ce qui peut expliquer qu'à la moindre déclaration, l'incidence augmente vite. Cela prouve également l'intérêt limité d'examiner les incidences d'EI graves médicament par médicament.

Le troisième médicament par incidence décroissante est ensuite à $8{,}39.10^{-5}$ EI graves déclarés par traitement, et cela s'échelonne jusqu'à 0.

2. Par voie d'administration

Nous nous intéressons à l'incidence d'EI graves déclarés en fonction de la voie d'administration du médicament, ainsi que selon l'espèce (tableau 15).

La forme thérapeutique menant à la plus grande incidence d'EI graves déclarés sont les produits injectables (qui n'existent que chez les chats), suivis dans l'ordre décroissant par les aérosols, comprimés, poudres, shampooings, colliers, sprays, spot-ons, solutions buvables et enfin aliments. Ces derniers ne sont d'ailleurs disponibles que chez le chien. Globalement, les chats ont des incidences d'EI graves déclarés plus élevées que les chiens.

Certains médicaments présentent des profils de déclaration particuliers en lien avec leur voie d'administration. Par exemple, le Program 80 ®, qui est l'unique APE injectable pour chat, est l'objet de 8 déclarations. Six d'entre elles sont des fibrosarcomes, une pathologie courante mais encore incomprise chez le chat (Wilcock *et al.*, 2012), qui semble liée de façon épidémiologique aux injections. Ils sont souvent imputés aux injections vaccinales (Martin, 2003), mais les cas ici présents montraient au moins 4 animaux dont la vaccination était interrompue mais qui recevaient encore du Program 80 injectable. Ce produit pourrait donc effectivement être un facteur de risque dans le développement des fibrosarcomes félins, son effet iatrogène étant dû à la voie d'administration. Le rôle des excipients dans la pathogénie est encore méconnu, c'est un autre facteur envisageable dans le développement du fibrosarcome. L'imputation faite par les experts est d'ailleurs de type B c'est-à-dire possible.

Tableau 16 : Incidence d'EI graves déclarés par voie d'administration et espèce

	Incidence d'EI graves déclarés		
	Totale	Chat	Chien
Aérosol	3,93E-05	6,28E-05	0
Aliment	0		0
Collier	6,77E-06	7,74E-06	6,36E-06
Comprimé	1,36E-05	2,09E-05	1,12E-05
Injectable	8,24E-05	8,24E-05	
Poudre	1,17E-05	2,23E-05	0
Shampooing	1,01E-05	8,38E-05	3,40E-06
Solution buvable	1,24E-06	3,14E-06	0
Spot-on	2,11E-06	2,82E-06	1,44E-06
Spray	6,63E-06	9,95E-06	4,60E-06

Les aérosols ont en réalité une incidence élevée chez les chats et nulle chez les chiens. Ils comportent pourtant dans les deux espèces le même principe actif : la tétraméthrine couplé à du pipéronyl butoxide. Or les chats sont assez sensibles aux pyréthroïdes, en est témoin la grande sensibilité à la perméthrine qui a mené à son interdiction chez le chat. Ceci couplé au fait que ces aérosols n'indiquent aucune posologie précise (« Diriger le jet du flacon pressurisé sur le pelage dans le sens contraire des poils. Pulvériser la toison de l'animal en brossant à rebrousse-poil pour bien couvrir les parties infestées en évitant les yeux. ») rend un surdosage tout à fait envisageable, ainsi qu'une intoxication par ingestion. On répartit en effet directement le produit sur un animal dont le *grooming* ou léchage est une caractéristique comportementale forte.

Les poudres montrent le même profil que les aérosols, avec des déclarations chez les chats uniquement. Toutes ces spécialités sont également à base de tétraméthrine (cette fois seule) et leur mode d'application est une répartition sur l'animal, ce qui expose aux mêmes risques d'ingestion et de surdosage. Mais contrairement aux aérosols, ces produits présentent une posologie : 1 g de poudre par kilo de poids vif. Sur un chat qui fait en moyenne 5 kg, la mesure, l'application et la répartition de 5g de poudre sur l'ensemble du pelage ne semble pas très aisée et là encore on est en droit de se demander si un surdosage n'est pas une éventualité tangible lors d'utilisation du produit.

Les shampooings ont également le même profil que les poudres et aérosols, et sont à base de tétraméthrine pour les deux espèces, avec quelques spécialités à la perméthrine réservées aux chiens. Il est recommandé 1 ml par kilo de poids vif de l'animal, ainsi que l'obtention d'une mousse puis un bon rinçage. Le dosage en pratique semble encore une fois approximatif et un surdosage chez les petits animaux que sont les chats est possible, et un rinçage insuffisant peut augmenter le risque d'ingestion.

Les sprays peuvent également montrer une quantité administrée imprécise. Même si une pression délivre une quantité fixe de produit et facilite son dosage, et que le RCP indique des posologies précises, certaines déclarations montrent des animaux arrivant chez le vétérinaire trempés, le pelage fort imbibé. Dans ces produits encore le surdosage est possible. Les principes actifs utilisés sont le fipronil pour chats et chien, le propoxur pour chat, et la perméthrine ainsi que la combinaison bioalléthrine-pipéronyl butoxide pour le chien. Comme nous le verrons ensuite, ces produits semblent de toxicité moindre, en particulier pour le chat, ce qui peut expliquer l'incidence plus faible des EI graves déclarés avec des sprays comparé à ceux des shampooings, poudres et aérosols.

Les colliers sont responsables de cas de strangulation ou de piégeage (2 cas chez le chat). En effet cela demeure un effet indésirable effectivement imputable à la nature même du collier. Bien qu'ils ne soient pas retenus ici, il y a également un nombre élevés d'ingestions en particulier chez le chien, qui peuvent mener à des effets indésirables graves, par intoxication ou du fait du corps étranger.

Les comprimés ne présentent pas de difficulté particulière d'administration et il existe de multiples dosages adaptés aux poids des animaux. Par contre, ils peuvent être à l'origine de vomissements, ce qui est bien précisé dans le RCP et que le vétérinaire ne doit pas hésiter à repréciser aux propriétaires. Mais les vomissements n'étant pas un EI grave, cela ne peut pas suffire à expliquer cette incidence élevée. Ces produits sont assez nouveaux, le public et les praticiens les connaissent encore assez peu et leur vigilance accrue pendant ces premières années de marché pourrait être un facteur expliquant cette incidence élevée.

Les pipettes ou *spot-on* doivent être bien appliqués en haut de la nuque pour éviter l'ingestion par léchage, en particulier chez le chat. Le léchage entre animaux lorsqu'il y en a plusieurs dans le foyer est par contre possible et est même parfois rapporté par le propriétaire. Il faut donc bien l'appliquer sur la peau en écartant les poils et surveiller voire séparer les différents animaux traités le temps que le produit pénètre. Malgré ce risque intrinsèque à la voie d'administration, les *spot-on* semblent quand même constituer une classe assez sûre, avec une incidence d'EI graves déclarés faibles.

Enfin, l'aliment, uniquement disponible chez le chien, est peu utilisé mais semble bien toléré, ainsi que les solutions buvables dans les deux espèces.

3. Par principe actif

Nous analysons alors l'incidence des EI graves déclarés selon les combinaisons de principes actifs disponibles sur le marché, les résultats sont dans les tableaux 16 (par espèce et combinaison de principes actifs), 17 (par combinaison unique de principes actifs).

On constate que les produits les plus à risque ne sont pas les mêmes dans les deux espèces. Chez le chat les plus toxiques sont la tétraméthrine en combinaison ou non (principe actif uniquement de produits à doser par l'administrateur, avec les problèmes et risques évoqués précédemment), l'indoxacarbe, le spinosad, le dinotéfurane/pyriproxifène, la lufénurone (avec les soucis liés à l'injection mentionnés auparavant), le fipronil/méthoprène/éprinomectine/praziquantel, les colliers fluméthrine/imidaclopride. Chez le chien on retrouve le spinosad associé ou non, le dinotéfurane en association, le fluralaner et les colliers fluméthrine/imidaclopride.

L'indoxacarbe est commercialisé en *spot-on* (sous le nom Activyl®) et n'est disponible que chez le chat. Le produit à base d'indoxacarbe pour chien est associé à de la perméthrine (Activyl Tick Plus®). La dose recommandée est un peu plus élevée chez le chat (25mg/kg contre 15 mg/kg chez le chien). Les EI graves ont une incidence 20 fois plus élevée chez le chat, par comparaison avec la spécialité canine (on suppose que la perméthrine est sans influence en particulier protectrice, les deux principes actifs n'agissant pas de la même façon). Cette différence entre les deux espèces peut provenir d'une confusion entre les produits des deux gammes, le produit pour chien contenant de la perméthrine. Même si les deux sont soumis à délivrance sur ordonnance, il y a toujours les cas des foyers possédant les deux espèces, et les deux gammes ont des noms proches ce qui peut mener à confusion lors de l'application. Lors des déclarations aussi, les propriétaires peuvent se tromper de nom. Mais ces éléments sont pris en compte dans l'imputation du cas et beaucoup ont fait l'objet

d'une vérification de l'origine du produit (demande d'information sur qui l'a délivré, présence d'un chien au foyer) pour essayer de discriminer l'utilisation accidentelle de l'Activyl Tick Plus de l'Activyl. De plus le produit pour chat, vendu en France depuis 2012, a vu ses ventes augmenter en même temps que les déclarations associées. On peut donc raisonnablement suspecter une sensibilité plus grande du chat aux effets toxiques de l'indoxacarbe par rapport au chien.

Tableau 17 : Incidence des EI graves déclarés par formulation chez le chien et le chat

CHIEN			
Milbémycine oxime Spinosad	3,85E-05	Perméthrine Pyriproxyfène	1,48E-06
Dinotéfurane Perméthrine Pyriproxifène	1,75E-05	Perméthrine	1,35E-06
Fluralaner	1,72E-05	Nitenpyram	1,20E-06
Spinosad	1,55E-05	Fipronil	1,10E-06
Fluméthrine Imidaclopride	1,09E-05	Fipronil Perméthrine	7,44E-07
Bioalléthrine PBO	9,81E-06	Imidaclopride Perméthrine	6,73E-07
Deltaméthrine	9,24E-06	Fipronil Méthoprène	3,45E-07
Sélamectine	7,84E-06	Pyriprole	3,32E-07
Imidaclopride Moxidectine	6,02E-06	Afoxolaner Milbémycine oxime	0
Afoxolaner	5,30E-06	Pyriproxifène	0
Indoxacarbe Perméthrine	3,75E-06	Lufénurone	0
Tétraméthrine	2,93E-06	Imidaclopride	0
Amitraz Fipronil Méthoprène	2,60E-06	Amitraz	0
Tétraméthrine	2,22E-06	PBO Tétraméthrine	0
Dimpylate	1,62E-06		

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

La sensibilité au spinosad et au dinotéfurane est similairement plus élevée que les autres principes actifs, dans les deux espèces. Le grand nombre de décès associés dans le temps mentionné auparavant peut être inquiétant mais il faut souligner le manque de données imputant clairement le décès au produit dans la plupart des cas.

Le tableau 18 cumule l'incidence pour tous les produits contenant une substance donnée. Nous retrouvons les mêmes principes actifs dans les plus à risque : indoxacarbe, PBO (qui est en réalité un synergiste), spinosad, dinotéfurane, fluralaner, tétraméthrine, fluméthrine et lufénurone.

Tableau 18 : Incidence des EI graves déclarés par formulation

TOTAL					
Indoxacarbe	6,24E-05	Bioalléthrine PBO	9,81E-06	Propoxur	2,82E-06
PBO Tétraméthrine	3,93E-05	Deltaméthrine	9,24E-06	Nitenpyram	2,76E-06
Milbémycine oxime Spinosad	3,85E-05	Perméthrine Pyriproxyfène	8,10E-06	Amitraz Fipronil Méthoprène	2,60E-06
Dinotéfurane Pyriproxifène	2,52E-05	Afoxolaner	5,30E-06	Imidaclopride	1,74E-06
Fipronil S-Méthoprène Éprinomectine Praziquantel	2,15E-05	Imidaclopride Moxidectine	4,48E-06	Fipronil	1,50E-06
Spinosad	2,02E-05	Indoxacarbe Perméthrine	3,75E-06	Fipronil Perméthrine	7,44E-07
Dinotéfurane Perméthrine Pyriproxifène	1,75E-05	Dimpylate	3,63E-06	Imidaclopride Perméthrine	6,73E-07
Fluralaner	1,72E-05	Sélamectine	3,37E-06	Fipronil Méthoprène	5,91E-07
Tétraméthrine	1,20E-05	Pyriproxifène	3,09E-06	Pyriprole	3,32E-07
Fluméthrine Imidaclopride	1,14E-05	Perméthrine	2,89E-06	Afoxolaner Milbémycine oxime	0
Lufénurone	1,10E-05				

Au contraire le fipronil dans toutes ses formulations semble assez sûr, mais comme le produit est disponible depuis longtemps sur le marché, on ne peut écarter la sous-déclaration éventuelle, les vétérinaires connaissant bien la substance et ses effets indésirables. De même pour la perméthrine que le chien semble bien tolérer contrairement au chat. La sélamectine qui est à prescription obligatoire fait objet de beaucoup de déclarations, mais a finalement une incidence moyenne d'EI graves lorsqu'on la rapporte au volume de vente. L'afoxolaner qui n'est disponible que pour le chien (Nexgard®) semble mieux toléré que les autres comprimés (à base de spinosad et fluralaner) et mène à moins de déclarations d'EI graves, et ce malgré des volumes de ventes équivalents.

Tableau 19 : Incidence des EI graves déclarés par principe actif

CONTENANT

Indoxacarbe	3,6248E-05
PBO	3,191E-05
Spinosad	2,0387E-05
Dinotéfurane	1,9811E-05
Fluralaner	1,7159E-05
Tétraméthrine	1,5739E-05
Fluméthrine	1,1373E-05
Lufénurone	1,1036E-05
Bioalléthrine	9,8079E-06
Deltaméthrine	9,2439E-06
Pyriproxifène	8,5885E-06
Afoxolaner	5,0259E-06
Dimpylate	3,633E-06
Sélamectine	3,3746E-06
Propoxur	2,8162E-06
Nitenpyram	2,7644E-06
Amitraz	2,6012E-06
Imidaclopride	2,007E-06
Fipronil	1,4222E-06
Méthoprène	1,3895E-06
Perméthrine	1,2497E-06
Pyriprole	3,3237E-07

E. Évolution du marché

1. Nombre de traitements par animal

La disponibilité des données, dans cette étude rétrospective qui s'intéresse à tous les APE pour carnivores domestiques, permet également une appréciation de l'état du marché. Par exemple, avec la démographie actuelle des animaux de compagnie (7,3 millions de chiens et 12,6 millions de chats en France) et le nombre d'animaux traités, on peut calculer l'exposition annuelle moyenne à des traitements APE des animaux : le chien français moyen a reçu en 2015 presque 3 traitements antipuce et/ou anti-tiques par an, tandis que le chat en a reçu 1,5. Pour les deux espèces, ce chiffre est en croissance sur la période (tableau 19).

Tableau 20 : Nombre moyen de traitements reçu par un animal français, par année et par espèce

	2011	2012	2013	2014	2015
Chiens	2,788	2,899	2,984	2,916	2,952
Chats	1,132	1,262	1,341	1,540	1,477

L'exposition plus grande des chiens s'explique par leur mode de vie : ils sortent tous les jours pour leurs promenades hygiéniques, tandis que beaucoup de chats ne quittent pas le logement de leur propriétaire, ce qui réduit les infestations de puces, sans jamais les prévenir totalement !

2. Nombre d'animaux traités par présentation

Les innovations récentes du marché ont permis l'évolution des mœurs. Après 20 ans de popularisation des spot-ons, les AMM de comprimés APE se sont multipliées au cours de ces dernières années ; en 2011 Comfortis (spinosad), en 2013 Trifexis (spinosad et milbémycine oxime), en 2014 Bravecto (fluralaner) et Nexgard (afoxolaner), en 2015 Nexgard Spectra (afoxolaner et milbémycine oxime) et Simparica (sarolaner). Et cela marche, avec une explosion du nombre d'animaux traités par comprimés (+800% en France sur la période, voir tableau 20). Les ventes de colliers ont également doublé, tandis que les spot-ons et autres formes pharmaceutiques décroissent légèrement.

Tableau 21 : Nombre d'animaux traités par type de présentation et par année

	2011	2012	2013	2014	2015
Spot-ons	30 889 742	32 442 940	31 852 898	30 922 525	28 877 500
Comprimés	1 102 404	1 843 284	3 440 076	6 781 367	8 024 559
Colliers	1 020 842	1 371 992	2 177 852	1 927 117	2 220 581
Autres	1 980 185	2 121 027	1 798 880	1 752 740	1 555 250

Les propriétaires, en plus de traiter plus leurs animaux qu'auparavant, ont également su s'approprier les nouvelles formes pharmaceutiques, en témoigne l'évolution du nombre d'animaux traités. Les comprimés semblent appréciés et cette augmentation des ventes se fait en partie aux dépens des spot-ons, en plus d'une plus grande sensibilisation des propriétaires.

F. Discussion

1. Biais de déclaration

Les différentes expériences de déclaration exhaustive par les praticiens ou professionnels de santé de tous les cas d'événements indésirables observés, aussi bien en médecine humaine que vétérinaire, montrent clairement une sous-déclaration actuelle des soignants (Chiarlone *et al.*, 2016 ; Grange, 2012). Des actions expérimentales de l'ANMV avec des vétérinaires sentinelles volontaires s'engageant à déclarer tout EI observé ont également été menées et ont montré que l'échantillon de vétérinaires volontaires, engagés à être particulièrement attentifs à cette problématique, déclarait 9 fois plus de cas que la moyenne nationale (Fresnay *et al.*, 2016).

La déclaration n'étant pas systématique et n'étant pas effectuée par tous les praticiens, le phénomène a été étudié en particulier par Weber, qui a laissé son nom à l'effet qu'il avait observé sur des AINS au Royaume-Uni : celui de l'augmentation progressive des déclarations d'EI pour un médicament dans les deux ans post-AMM (Weber, 1987). Cet effet a pu être observé ou non selon les médicaments (Davenport *et al.*, 2013), mais une étude américaine récente sur les données de la FDA de 62 médicaments a remis en question l'existence de cet effet, maintenant que les volumes de déclaration ont augmenté, donnant des échantillons de travail suffisamment grands (Hoffman *et al.*, 2014). Le schéma qu'ils observaient alors était une augmentation pendant trois trimestres puis le nombre de déclarations se stabilisait en un plateau durant 13 trimestres.

Néanmoins, la pharmacovigilance vétérinaire n'est pas encore aux niveaux de déclarations des médicaments humains, et pour les molécules les plus récentes, les deux ans ne sont pas encore écoulés. On peut donc inciter les autorités à redoubler d'attention si le recueil d'EI liés à ces médicaments récents devait augmenter dans les prochaines années à venir.

En effet les variations dans le nombre de déclarations peuvent avoir des origines multiples : augmentation ou diminution de l'exposition de la population, apparition de nouvelles posologies, ou attentions particulières vis-à-vis de certains médicaments suite à des communications par les autorités ou même désormais une prise de conscience au sein de la profession par échanges, facilités par les communautés en ligne. Et on ne peut les rapporter que plus tard à la population exposée puisque les chiffres de vente et donc l'exposition sont habituellement recueillis au cours des PSUR (les autorités pouvant néanmoins les réclamer à tout moment si besoin).

Les catégories de déclarations évoluent également : une étude sur le médicament humain français a montré que les EI déclarés étaient proportionnellement principalement non-graves au lancement des produits, puis avec le temps, la proportion d'effets graves augmentait (Moulis *et al.*, 2012). Cela ne semble pas tant être une augmentation de la prévalence des effets graves mais bien une diminution de la déclaration des effets non-graves (Hazell et Shakir, 2006 ; Irujo *et al.*, 2007). Ceux-ci sont en effet souvent mentionnés dans le RCP, et le procédé de déclaration demande du temps, donc lorsque surviennent des effets non-graves voire attendus, les praticiens ne déclarent pas forcément bien tous les éventuels EI observés. Aussi, les EI connus, dus à l'utilisation de médicaments qui sont depuis longtemps sur le marché, et que les praticiens connaissent bien, sont probablement sous-déclarés. Par exemple, les cas de perméthrine ou de paracétamol chez le chat sont courants et bien connus des vétérinaires qui ne prennent pas tous la peine de les déclarer.

Parmi les biais, le nombre d'animaux réellement exposés est impossible à évaluer précisément, c'est pourquoi il faut les garder en tête au cours des observations et considérer que toutes les conclusions restent soumises à réserve, bien que l'on puisse toutefois supposer que des effets marqués sont le résultat de vraies différences hors biais de déclaration et d'exposition.

2. Observations générales

Les déclarations sont assez uniformes grâce au système de classification VeDDRA des symptômes. Mais lors de déclarations par les propriétaires en particulier, qui ne disposent pas du vocabulaire scientifique ou médical, la caractérisation des symptômes pour l'encodage du cas peut être délicate.

Beaucoup de cas sont peu détaillés ou approximatifs, et souvent le suivi n'est pas assuré par le déclarant, même lorsque le cas initial annonce qu'une autopsie est prévue ou que des résultats histologiques ou d'analyse de prélèvements sont attendus. Cela permet de mieux comprendre le faible nombre d'imputations probables dans les cas graves : les anamnèses sont souvent très incomplètes et beaucoup de facteurs peuvent participer à un décès, autres que le médicament.

Lorsque l'interlocuteur est un confrère, on peut raisonnablement faire confiance à son sens clinique, mais les déclarations de tiers doivent être toujours considérées avec précaution ; quelques cas témoignent d'une certaine obstination du propriétaire à vouloir incriminer le médicament.

Heureusement, chacun des symptômes observés et même l'incidence des EI graves déclarés sont dans la catégorie des effets très rares : ils concernent moins d'un animal sur 10 000, plutôt même de l'ordre d'un animal sur 100 000 à 1 000 000 hormis quelques exceptions que nous allons détailler ensuite. Globalement les EI graves des APE ne concernent qu'un animal sur 250 000 traités. C'est effectivement peu et très rare ; si ces effets surgissent toutefois en nombre assez important c'est en raison de la forte exposition des animaux domestiques aux APE : 195 millions de doses vendues entre 2011 et 2015.

La pharmacovigilance s'assure de façon effective de la protection de la population animale, ici les chats et les chiens vis-à-vis des APE, en contrôlant bien que le rapport bénéfice-risque est en faveur de la présence du médicament sur le marché. L'infestation par les puces est très courante, l'accès pour les propriétaires aux traitements est aisé avec un vaste choix de spécialités différentes que ce soit en terme de nouveauté, de voie d'administration, de durée de protection ou d'éventail de prix. Nous ne pouvons qu'encourager les propriétaires à prendre soin de leur animal à l'aide d'antiparasitaires et ces produits y contribuent de façon très sûre.

La réelle question était plus, au sein de cette large gamme (plus de 450 spécialités autorisées et plus de 30 combinaisons différentes de principes actifs), d'identifier si certains produits présentaient un risque accru comparé à d'autres pour la même indication. Et en effet nous avons pu mettre en évidence des différences de tolérance au sein des médicaments vétérinaires disponibles. Mais comme toujours, la pharmacovigilance vétérinaire souffre d'un déficit de déclaration et il est difficile de quantifier exactement l'accroissement du risque d'effets indésirables graves entre deux spécialités.

Dans ce cadre, l'ensemble de ces observations et de celles à suivre devrait être confrontée à celles des agences de pharmacovigilance des autres pays européens et de la base de données européenne consacrée, ce qui augmenterait le nombre de cas observés et rapportés, et permettrait d'évaluer si le phénomène existe réellement en confrontant les résultats dans la population animale française à celle de nos voisins. Les rapports annuels de l'EMA montrent que les chats et les chiens représentent la majorité des déclarations de la base européenne (European Medicines Agency, 2016b), et que les déclarations concernent majoritairement des antiparasitaires. La typologie des déclarations semble ainsi assez similaire entre la France et le reste de l'Europe, à la seule différence que les déclarations françaises concernent en majorité des vaccins puis des antiparasitaires en seconde position. Les rapports annuels du Royaume-Uni (Veterinary Medicines Directorate, 2016), de l'Allemagne (von Krueger et Ibrahim, 2015) et de l'Espagne (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2016) confirment ce que l'on observait en France, présentant les mêmes tendances de déclaration.

3. Produits à doses non-unitaires (poudres, sprays, aérosols)

Les produits où l'utilisateur doit délivrer lui-même la dose adéquate au lieu de se contenter d'unidoses posent des problèmes comme vu précédemment, en particulier chez les chats qui sont plus petits donc plus prédisposés au surdosage.

Mais certaines de ces spécialités ont une AMM pour les oiseaux et rongeurs également. L'absence de présentation unidose a effectivement un intérêt pour traiter ces espèces de petits poids et pour lesquels on ne dispose souvent pas d'AMM, contrairement au furet, autorisé comme espèce cible pour certains spot-on, car son poids et sa tolérance correspondent à celles d'un petit chat. Mais pour traiter de si petits animaux, ces produits s'avèrent très utiles. Certains colombophiles rapportent ainsi utiliser les produits (sprays, shampooings et poudres) pour chiens pour leurs volières et animaux, ce qui est également souvent moins coûteux. D'ailleurs, des poudres commercialisées, celle qui a une AMM multiespèce est de loin la plus vendue. Peut-être est-ce en raison d'une meilleur disponibilité ou d'une meilleure commercialisation du produit, mais nous pouvons tout de même supposer qu'une partie est achetée par les propriétaires d'oiseaux ou rongeurs parasités. Ces produits ont ainsi une vraie utilité dans la pharmacie vétérinaire.

Néanmoins, pour le chat, leur utilisation demeure assez problématique. Ils sont peu vendus (4% des ventes totales d'APE) et font tout de même l'objet de beaucoup de déclarations

(9,5% des déclarations totales les concernent). L'utilisation de ces produits est peu pratique et participe certainement à l'intoxication de certains animaux par surdosage. L'ANMV a ainsi essayé dans une étude interne de mesurer quelle masse de poudre était délivrée à chaque secousse du contenant et en a conclu, d'une part qu'il n'y avait pas d'indication de la posologie à appliquer pour l'utilisateur, et que d'autre part la variation de la masse délivrée était de toute façon trop importante pour permettre une posologie précise avec le flacon distributeur.

Beaucoup concernent un produit d'une famille dont on sait qu'elle affecte particulièrement le chat. La tétraméthrine, le principe actif utilisé qui ne se retrouve que dans ces formulations, appartient à la classe I des pyréthroïdes synthétiques, tout comme la perméthrine qui, si elle est bien tolérée chez le chien est très toxique pour le chat. La tétraméthrine (qui ne se retrouve qu'en poudre, shampooing ou aérosols) est même un facteur de risque dans la famille des QP53 topiques vis-à-vis du symptôme « décès » chez le chat. De plus, la rémanence de ces traitements est courte (de l'ordre de la semaine). On peut s'interroger sur le service médical rendu par l'utilisation de ces produits chez le chat, lorsque beaucoup de spécialités, par exemple au fipronil, sont tout aussi disponibles, peu coûteuses et bien plus sûres et faciles d'application.

4. Cas de la lufénurone injectable chez le chat

Le Program 80 Suspension injectable pour chats est un médicament unique sur le marché français. Son principe actif, la lufénurone, se concentre dans les tissus adipeux et est ensuite relâchée progressivement dans le sang, inhibant le dépôt et la synthèse de chitine chez les puces qui l'ingèrent. Ce produit permet en outre un contrôle de la population des puces pendant 6 mois, grâce à une seule injection, vendue en seringue unidose. C'est un traitement larvicide, de telle sorte qu'une combinaison avec un traitement adulticide peut être nécessaire en cas de forte infestation. Néanmoins, sur un animal peu ou pas infesté, compte–tenu de sa durée d'action très longue, pour un prix dans la moyenne des traitements APE lorsque rapporté à la durée d'action (une quarantaine d'euros pour 6 mois) ce produit peut répondre à de réels besoins.

Mais nous avons auparavant pu remarquer les risques de cette voie d'administration, qui transparaît dans les chiffres élevés d'incidence d'EI graves des produits injectables. En effet dans de très rares cas (selon la définition scientifique consacrée, soit moins d'un sur 10 000 animaux), un fibrosarcome s'est développé sur des chats, dont la moitié n'étaient plus vaccinés depuis plusieurs années et ne recevaient plus que des injections de lufénurone. Ce risque n'est pas mentionné dans le RCP du produit.

La lufénurone est bien tolérée par les chats et chiens par voie orale, nous pourrions donc nous questionner sur l'intervention des excipients dans cette réaction (qui sont Polysorbate, Povidone, Chlorure de sodium et Eau stérile). Malheureusement, les connaissances sur les facteurs de risques du fibrosarcome félin sont limitées et même si elles soupçonnent, dans le cadre des vaccins, les excipients plus que les antigènes, elles n'apportent aucune certitude.

En effet même si l'étiologie du fibrosarcome félin est incertaine, le simple fait d'injecter des produits est un facteur de risque élevé de développement de la maladie. Si cela peut influencer les décisions d'un vétérinaire vis-à-vis de ce produit, le propriétaire lui, n'a pas ces connaissances et rien ne l'en informe, d'autant plus qu'il peut l'acheter librement (même si l'on peut se demander quelle proportion de propriétaires achète ce produit et l'injecte lui-même à son chat). Dans tous les cas, ce symptôme étant assez exclusif de cette voie d'administration, cela confirme la réelle association entre prévalence des fibrosarcomes et injection. Une mention de ce phénomène dans le RCP, qui rappellerait que l'injection sous cutanée de substances actives n'est pas anodine chez le chat, serait souhaitable afin d'informer propriétaires et praticiens.

5. L'indoxacarbe

L'indoxacarbe, substance autorisée depuis 2011, semble bien tolérée chez le chien dans son association avec la perméthrine. Par contre elle est de loin la substance à la plus grande incidence d'EI graves déclarés chez le chat, ce qui corrobore le RCP où les symptômes ont une prévalence plus élevée et sont plus variés dans l'espèce féline. Pourtant le produit est une pro-drogue et nécessite une transformation par les enzymes de l'insecte pour être efficace ; on pourrait par conséquent s'attendre à une meilleure innocuité pour l'animal. Les symptômes rapportés sont également assez variés avec cas de surdité, d'amaurose, de paralysie des postérieurs, en plus des convulsions. Pourtant, peu de cas de décès sont rapportés ; malgré des symptômes variés mettant l'animal en péril, le rétablissement des animaux a le plus souvent eu lieu.

L'étude des déclarations liées à ce médicament montre énormément de cas de léchage post-application (voire pendant l'application !). Le produit pourrait provoquer une sensation particulière aux animaux, ou une certaine attraction, ce qui expliquerait le nombre de cas déclarés où le propriétaire a vu son chat se lécher après l'application. En effet même si l'hypothèse n'est jamais à écarter en raison de la nature même des pipettes, dans la plupart des déclarations ce léchage est incertain, mais avec ce médicament, les propriétaires rapportent parfois avoir observé du léchage. Les pipettes représentant la majorité des produits APE vendus, il n'y aurait a priori pas de raison de voir un médicament se démarquer à ce point des autres par une incidence d'EI plus élevés (d'autant plus que le volume de ventes n'est pas énorme comparé à ses concurrents), ce qui mène à supposer un effet réellement plus toxique du produit, du moins pour le chat.

Quoi qu'il en soit, l'ingestion de l'indoxacarbe semble particulièrement toxique, et comme c'est un risque inhérent à l'utilisation de spot-on, il peut être judicieux de rappeler de surveiller les animaux après application, et de les séparer s'il y en a plusieurs dans le foyer, d'autant plus que ce produit n'est disponible que sur prescription et donc implique la participation d'un vétérinaire.

6. Comprimés et mortalité

Les médicaments sous forme de comprimés ont globalement montré de hautes incidences de déclaration d'EI graves, possiblement à mettre en lien avec leur récente mise sur le marché. On constate que tous les médicaments ne sont pas équivalents : l'incidence des EI concernait dans l'ordre décroissant Comfortis (spinosad), Bravecto (fluralaner) puis Nexgard (afoxolaner). Par contre, si l'on s'intéresse aux symptômes eux-mêmes, l'incidence de décès concernait dans l'ordre décroissant Nexgard, Comfortis puis Bravecto.

La concentration maximale plasmatique de spinosad est atteinte dans les 2 à 6 heures. C'est dans cette fenêtre de temps que les cas neurologiques (convulsions, amaurose) en lien possible avec le spinosad sont rapportés. Par contre, la survenue d'un décès est rapportée chez le chat dans 56% des cas graves suite à l'utilisation de spinosad, et dans ces décès les deux tiers sont survenus dans les 24 heures après administration, souvent sans que les propriétaires observent de signes avant-coureurs. Chez le chien la mort est rapportée dans 44% des cas graves liés au comfortis et 56% de ces décès étaient dans les 24 heures suivant l'administration. Cela concerne de plus des chats et des chiens de tout âge, taille et race ; nous n'observons pas de lien épidémiologique clair entre ces animaux hormis l'ingestion de spinosad. Pourtant il y a une marge élevée de sécurité (doses de 45 à

70mg/kg chez le chien quand les essais cliniques montrent des effets toxiques légers à 200mg/kg), et il existe beaucoup de présentations différentes pour s'adapter au poids de tous les animaux.

Les profils toxiques liés à l'administration de spinosad présentent toutefois de petites variations selon l'espèce. Chez le chat, beaucoup de cas de dyspnée sont rapportés lors d'utilisation de spinosad, parfois suivies de décès. Un certain nombre de félins montraient également une cardiomyopathie hypertrophique à l'autopsie sur des animaux non connus comme cardiaques auparavant. Chez le chien, le spinosad présente une toxicité particulière lorsqu'associé à l'ivermectine, ce cas de figure se retrouvant tout de même une demi-douzaine de fois dans les déclarations de cas graves.

Nous pouvons tout de même noter qu'un certain nombre de comprimés au spinosad sont administrés par le vétérinaire, alors que le RCP précise bien de l'administrer à l'animal au cours d'un repas. Même si nous ne pouvons pas évaluer l'effet protecteur de la prise au cours d'un repas vis-à-vis des EI graves, cela demeure la recommandation du laboratoire. De plus, certains vétérinaires recommandent une administration en deux prises. Cela ne participe *a priori* pas aux décès observés, mais ne s'appuie néanmoins sur aucun fait scientifique concret.

Les décès déclarés pour le fluralaner sont sur des chiens âgés et/ou déjà en mauvaise santé. L'insuffisance rénale est un symptôme récurrent dans les cas de décès mais sur des chiens de plus de 10 ans il devient difficile de savoir si le médicament participe au symptôme ou non. De même l'afoxolaner a provoqué dans les déclarations quelques décès, principalement sur des animaux en mauvaise santé.

Au final, l'ensemble de ces éléments conduisent à penser que le comprimé sur un animal initialement déjà en mauvaise santé n'est peut-être pas le traitement le plus judicieux, en particulier s'il y a des pathologies rénales ou hépatiques sous-jacentes. Ils provoquent souvent des vomissements, et leur effet systémique semble suite à cette étude plus toxique que celui des produits topiques. Dans le doute, autant suivre les recommandations du titulaire, et rappeler aux vétérinaires l'administration correcte du produit et ses précautions (réserver les comprimés à des animaux adultes en bonne santé, pas de traitement concomitant à l'ivermectine), ainsi qu'une mise en garde des propriétaires, qui devraient superviser leur animal durant toutes les administrations médicamenteuses.

7. Praticiens, propriétaires et pharmacovigilance

La thèse effectuée en 2014 par Cédric Chiarlone comporte une réflexion sur la relation de la profession vétérinaire à la pharmacovigilance et les évolutions possibles en France (Chiarlone, 2014). La pharmacovigilance est enseignée mais souvent dans les unités d'enseignement de pharmacologie qui sont tôt dans les cursus. Le temps d'être confronté au terrain, ce rôle de sentinelle du vétérinaire est le plus souvent oublié par les étudiants, et même dans les rotations cliniques où ils observent parfois des EI, le temps d'effectuer des déclarations de pharmacovigilance n'est pas pris. Cela est d'autant plus malheureux que les centres hospitaliers des écoles vétérinaires voient beaucoup d'animaux, dont un certain nombre de référés souvent déjà médicalisés. L'hypothèse iatrogène est souvent écartée prématurément dans les diagnostics différentiels. Chiarlone suggère par exemple une semaine entière de rotation clinique où pendant laquelle l'ensemble des EI rencontrés à l'école devrait être déclarés, ce qui aurait en plus l'intérêt pédagogique de faire réviser la pharmacologie

Pour les praticiens déjà diplômés, un rappel quant à l'existence d'un outil qui leur profite et dont ils sont les principaux moteurs peut être nécessaire. Les vétérinaires experts en pharmacovigilance remplissent dans ce but un certain nombre de tâches de communication, avec conférences, formation continue, présence aux congrès…

Toutefois, l'ANMV agit également pour faciliter la tâche à ses partenaires praticiens. Elle assure différentes actions : mise à disposition d'informations validées et actualisées dans les RCP (consultables en ligne), lettre d'information mensuelle sur son site. Mais des évolutions sont encore à prévoir. Lors de l'exécution de sa thèse, Chiarlone a pu constater que le site de télédéclaration était parfois laborieux d'utilisation, et il donne des idées précises d'améliorations qui l'auraient aidé en effectuant des déclarations en grand nombre. La révision de l'outil informatique est déjà prévue et ses besoins évalués, mais la livraison du produit est longue.

Les propriétaires ont aussi leur rôle à jouer dans la pharmacovigilance. Leur qualité de déclarant (jusqu'ici non prévue par la réglementation) devrait enfin être reconnue par un décret à paraître, afin d'encadrer une pratique déjà existante. En effet même si leurs déclarations sont le plus souvent moins complètes que celles des vétérinaires qui définissent précisément les symptômes et fournissent des résultats d'analyses (par exemple biochimiques) ou des détails d'intérêt selon le contexte du cas, il peut être intéressant d'informer les propriétaires qu'un système de recueil des effets indésirables existe, et ce également pour les médicaments vétérinaires. Les RCP des médicaments humains en France précisent d'informer un médecin ou un pharmacien en cas de survenue d'effets secondaires. Un tel dispositif pourrait très bien être mis en place pour les notices des médicaments vétérinaires afin d'inciter les propriétaires à informer les ayant-droit lors d'observations de potentiels EI, d'autant plus pour ceux qui échappent à la prescription.

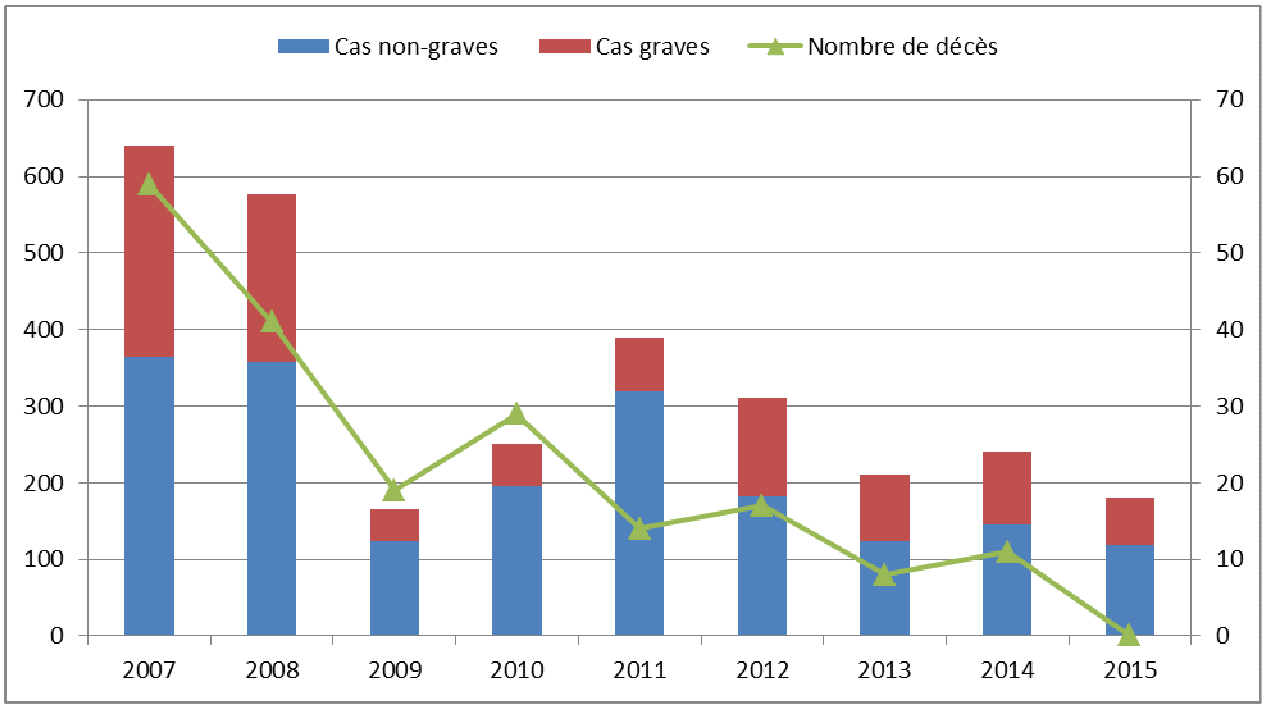
8. Choix de l'APE

Le marché compte plus de 450 spécialités différentes pour plus d'une trentaine de combinaisons uniques de principes actifs. Les indications sont également nombreuses : il existe des indications qui vont des larves de puces uniquement jusqu'à des actions combinées sur puces tiques nématodes et cestodes. Comme nous l'avons vu dans ce travail, la toxicité des produits est également variable et le risque associé varie en fonction. Il est donc de la responsabilité du vétérinaire, lorsqu'il est sollicité pour vendre des antiparasitaires externes, de choisir la spécialité la plus adaptée aux caractéristiques de l'animal et au contexte épidémiologique. En particulier, afin d'assurer une thérapeutique adaptée, puisqu'il y a des différences d'actions (période sensible de la vie de la puce ou vitesse d'obtention un effet létal) selon les classes d'antiparasitaires, le vétérinaire doit connaître les produits à sa disposition en particulier lors de prise en charge de DHPP afin de soulager l'animal le plus efficacement possible, mais également lors de prévention pour ne pas utiliser des produits particulièrement plus toxiques (pour l'animal ou l'environnement) ou coûteux (dans l'intérêt du propriétaire) que nécessaire.

Certaines publicités pour ces produits rappellent d'ailleurs aux vétérinaires leur rôle critique dans la prescription : par exemple un produit permettant un traitement des parasites externes ainsi que de certains nématodes et cestodes intestinaux revendique sur sa publicité papier avoir la vertu de protéger l'animal. Mais un astérisque plus bas précise bien qu'il n'est indiqué que lorsqu'on souhaite effectivement traiter tous ces parasites à la fois. Cela rappelle aux vétérinaires de bien réfléchir aux risques auxquels l'animal est exposé en prenant en compte son milieu de vie, son âge, son état physiologique et son propriétaire afin de proposer le traitement le plus adéquat. Par exemple, sortir le grand attirail antiparasitaire sur un chat en bonne santé, alimenté aux croquettes et qui n'a pas quitté son appartement depuis des années est discutable.

Certains propriétaires préfèrent acheter des produits sans ordonnance et donc sans consulter de vétérinaire. Il convient ainsi lors des visites vétérinaires d'avoir une communication préventive pour indiquer aux propriétaires comment bien choisir leur produit, en insistant particulièrement auprès des propriétaires de chats en raison de la plus grande sensibilité de ces animaux et du risque d'intoxication accidentelle avec les produits pour chien à base de perméthrine. Sur la figure 30 se trouve le recensement du nombre de cas de chats ayant reçu de la perméthrine, dont l'imputation fut A, B ou O, avec répartition par année. En vert est figuré le nombre de décès.

Figure 29 : Répartition des cas d'EI déclarés liés à l'utilisation de la perméthrine chez le chat. Échelle de gauche : nombre de cas. Échelle de droite : nombre de décès



L'ANMV a déjà effectué plusieurs campagnes de communication auprès du public (2006, 2013) pour rappeler la contre-indication de la perméthrine chez le chat et des pictogrammes figurent désormais sur les emballages pour informer les propriétaires. Sur la période étudiée on constante une franche baisse des déclarations et des décès grâce à une mobilisation de l'ensemble des acteurs, mais ces efforts doivent continuer. Le marché évolue en effet en permanence, avec changements de nom de spécialité ou lancements de nouveaux produits, et les nouveaux propriétaires n'ont pas forcément connaissances des risques pour leur animal. Il convient également de rappeler que les spécialités soumises à ordonnance nécessitent un examen clinique de la part du vétérinaire et que sa responsabilité est particulièrement engagée. Enfin certaines interactions sont connues et incluses dans le RCP, le vétérinaire n'étant pas censé ignorer ce dernier afin d'épargner aux patients et à leurs propriétaires des situations à risque mortel.

CONCLUSION

Les antiparasitaires externes pour carnivores domestiques comportent plus de 350 médicaments qui représentent un gros volume de ventes (195 millions de doses en 5 ans), traitent des affections simples et courantes, avec de nombreuses formes et principes actifs disponibles. Ces dernières années ont vu l'apparition de nombreuses spécialités en particulier en comprimés, d'action ectoparasiticide sur les adultes. Les propriétaires français sont de plus en plus éduqués à traiter leurs animaux et la popularité des antiparasitaires externes ne décroit pas. Même si leur utilisation semble banale, ce sont des médicaments, qui bien que prophylactiques présentent un risque inhérent d'effets secondaires, ce qui est particulièrement choquant pour les propriétaires puisque les animaux traités sont en grande majorité sains. Même si la plupart de ces effets sont bénins, des troubles plus graves peuvent apparaître, pouvant mettre en danger la vie de l'animal.

Ici les médicaments disponibles ont globalement une très bonne innocuité : les déclarations liées à des antiparasitaires externes montrent des effets indésirables graves pour un animal sur 250 000 exposés, et des décès pour un animal sur 650 000. Certains présentent un risque plus élevé d'effets indésirables graves que les autres produits concurrents et d'action similaire, mais cela semble souvent lié à une mauvaise utilisation. Il revient donc au vétérinaire bien choisir les médicaments adaptés selon l'environnement et l'animal, et de rappeler aux propriétaires les points élémentaires de la lutte contre les ectoparasites, afin qu'il ait recours judicieusement aux produits qui lui sont disponibles sans conseil.

Le rôle de la pharmacovigilance à l'ANMV est d'identifier les problèmes liés à l'utilisation des médicaments vétérinaires, de prendre les mesures adéquates et enfin de communiquer sur ses résultats aux professions concernées et au public. La pharmacovigilance permet de prendre des mesures pour contrôler les risques mais souffre du manque de déclarations, malgré leur augmentation constante depuis la mise en place du système de pharmacovigilance. Même sur ces produits auxquels les animaux sont pourtant très exposés, accumuler un nombre suffisant de cas pour s'assurer d'un effet néfaste (puisqu'ils demeurent heureusement rares) prend alors un temps long.

Dans les années 90 la sensibilité des chats à la perméthrine a été longtemps suspectée avant son interdiction ; de même certaines races de chien se sont avérées présenter une sensibilité particulière à l'ivermectine, et en l'absence de tout contrôle des médicaments sur le marché, il a fallu du temps pour réellement évaluer leurs effets et communiquer sur leurs risques. Aujourd'hui le suivi post-AMM des médicaments permet une mise en évidence bien plus rapide de tels phénomènes. Cela est d'autant plus puissant qu'aujourd'hui sont mises en commun les données de pharmacovigilance à l'échelle européenne. Ainsi, puisque les autres grands pays européens ont également de nombreuses déclarations concernant les antiparasitaires externes chez les carnivores domestiques, une perspective supplémentaire serait de confronter les résultats obtenus ici dans la population animale française à celle de nos voisins afin de confirmer les différences observées entre les spécialités.

BIBLIOGRAPHIE

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2016). Boletin de farmacovigilancia veterinaria año 2015 *In:* [en ligne]. [https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/medicamentos-veterinarios/anuales/docs/boletinFV-Vet-2015.pdf] (Consultation le 27/6/16).

Ahmed I, Kasraian K (2002). Pharmaceutical challenges in veterinary product development. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **54**, 871–882.

Almenoff J, Tonning JM, Gould AL, Szarfman A, Hauben M, Ouellet-Hellstrom R, et al. (2005). Perspectives on the use of data mining in pharmacovigilance. *Drug Saf.*, **28**, 981–1007.

Anses (2012). Pharmacovigilance Vétérinaire : Le système français de pharmacovigilance et les principaux événements 2011 en matière d'effets indésirables.

Anses (2015). Pharmacovigilance Vétérinaire : Bilan d'activité 2014 du réseau national de pharmacovigilance vétérinaire.

Association Interprofessionnelle d'Étude du Médicament Vétérinaire (2016). Marché du médicament Vétérinaire en 2015 en France.

Baggott D, Ollagnier C, Yoon SS, Collidor N, Mallouk Y, Cramer LG (2011). Efficacy of a novel combination of fipronil, amitraz and (S)-methoprene for treatment and control of tick species infesting dogs in Europe. *Vet. Parasitol.*, **179**, 330–334.

Bailhache T (2015). Les thérapeutiques insecticides et leurs influences sur le parasitisme des puces chez le chien : étude sur une population de 632 chiens. (Thèse de doctorat vétérinaire). Faculté de Médecine. Oniris : Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de L'alimentation, Nantes.

Baker CF, Hunter JS, McCall JW, Young DR, Hair JA, Everett WR, et al. (2011). Efficacy of a novel topical combination of fipronil, amitraz and (S)-methoprene for treatment and control of induced infestations with four North American tick species (Dermacentor variabilis, Ixodes scapularis, Amblyomma americanum and Amblyomma maculatum) on dogs. *Vet. Parasitol.*, **179**, 324–329.

Barnett S, Luempert L, Schuele G, Quezada A, Strehlau G, Doherty P (2008). Efficacy of pyriprole topical solution against the cat flea, Ctenocephalides felis, on dogs. *Vet. Ther.*, **9**, 4–14.

Bass C, Schroeder I, Turberg A, Field LM, Williamson MS (2004). Identification of the Rdl mutation in laboratory and field strains of the cat flea,Ctenocephalides felis (Siphonaptera: Pulicidae). *Pest Manag. Sci.*, **60**, 1157–1162.

Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A, et al. (1998). A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **54**, 315–321.

Beugnet F, Franc M (2010). Results of a European multicentric field efficacy study of fipronil-(S) methoprene combination on flea infestation of dogs and cats during 2009 summer. *Parasite*, **17**, 337–342.

Beugnet F, Franc M (2012). Insecticide and acaricide molecules and/or combinations to prevent pet infestation by ectoparasites. *Trends Parasitol.*, **28**, 267–279.

Bishop BF, Bruce CI, Evans NA, Goudie AC, Gration KAF, Gibson SP, et al. (2000). Selamectin: a novel broad-spectrum endectocide for dogs and cats. *Vet. Parasitol.*, **91**, 163–176.

Bloomquist JR (1996). Ion Channels as Targets for Insecticides. *Annu. Rev. Entomol.*, **41**, 163–190.

Boland LA, Angles JM (2010). Feline permethrin toxicity: retrospective study of 42 cases. *J. Feline Med. Surg.*, **12**, 61–71.

Bonsall JL, Turnbull GJ (1983). Extrapolation from safety data to management of poisoning with reference to amitraz (a formamidine pesticide) and xylene. *Hum. Toxicol.*, **2**, 587–592.

Bouhsira E, Lienard E, Jacquiet P, Warin S, Kaltsatos V, Baduel L, et al. (2012). Efficacy of permethrin, dinotefuran and pyriproxyfen on adult fleas, flea eggs collection, and flea egg development following transplantation of mature female fleas (Ctenocephalides felis felis) from cats to dogs. *Vet. Parasitol.*, **190**, 541–546.

Bruxaux J (2013). Effets environnementaux des antiparasitaires endectocides dans le cadre des parcs nationaux et du pastoralisme, exemple de l'ivermectine. (Thèse de doctorat vétérinaire). Université Claude Bernard, Lyon.

Campbell WC (2016). Lessons from the History of Ivermectin and Other Antiparasitic Agents. *Annu. Rev. Anim. Biosci.*, **4**, 1–14.

Casida JE, Durkin KA (2013). Neuroactive insecticides: Targets, selectivity, resistance, and secondary effects, *Annual Review of Entomology*,.

Castro-Janer E, Martins JR, Mendes MC, Namindome A, Klafke GM, Schumaker TTS (2010). Diagnoses of fipronil resistance in Brazilian cattle ticks (Rhipicephalus (Boophilus) microplus) using in vitro larval bioassays. *Vet. Parasitol.*, **173**, 300–306.

Chamberlain WF (1975). Insect growth regulating agents for control of arthropods of medical and veterinary importance. *J. Med. Entomol.*, **12**, 395–400.

Chao I (2012). La prévalence de la babésiose canine en France, résultats d'une enquête auprès des vétérinaires praticiens. (Thèse d'exercice). Faculté de Médecine de Créteil, Ecole vétérinaire de Maisons-Alfort, Créteil.

Chiarlone C, Colmar C, Renaud A, Cadiergues MC (2016). Encouraging reporting in the veterinary profession: Prospective study and analysis of the pharmacovigilance system in university settings. *Rev. Vét. Clin.*, **51**, 23–34.

Cisneros J, Goulson D, Derwent LC, Penagos DI, Hernández O, Williams T (2002). Toxic Effects of Spinosad on Predatory Insects. *Biol. Control*, **23**, 156–163.

CNMV (2013). Avis de la CNMV concernant un projet de modification de l'avis de la Commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire de 2007 relatif aux cas graves non mortels.

Cochet P, Birckel P, Bromet-Petit M, Bromet N, Weil A (1997). Skin distribution of fipronil by microautoradiography following topical administration to the beagle dog. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, **22**, 211–216.

Cole LM, Nicholson RA, Casida JE (1993). Action of Phenylpyrazole Insecticides at the GABA-Gated Chloride Channel. *Pestic. Biochem. Physiol.*, **46**, 47–54.

Coles TB, Dryden MW (2014). Insecticide/acaricide resistance in fleas and ticks infesting dogs and cats. *Parasit. Vectors*, **7**.

Cullen LK, Reynoldson JA (1990). Central and peripheral alpha-adrenoceptor actions of amitraz in the dog.. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, **13**, 86–92.

Daborn PJ, Yen J, Bogwitz M, Le Goff G (2002). A Single P450 Allele Associated with Insecticide Resistance in Drosophila. *Science*, **297**, 2253–2256.

Dahlin A, Eriksson A, Kjartansdottir T, Markestad A, Odensvik K (2001). The ATCvet classification system for veterinary medicinal products. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, **24**, 141–142.

Davenport MS, Dillman JR, Cohan RH, Hussain HK, Khalatbari S, McHugh JB, et al. (2013). Effect of Abrupt Substitution of Gadobenate Dimeglumine for Gadopentetate Dimeglumine on Rate of Allergic-like Reactions. *Radiology*, **266**, 773–782.

Delhaye D (2008). Effets indésirables et intoxications dus à l'utilisation de médicaments à base de perméthrine chez le chat. Etude épidémiologique (Thèse de doctorat vétérinaire). Université Claude Bernard, Ecole Vétérinaire de Lyon, Lyon.

Delsaut P (1986). Les ivermectines, étude et application à l'otacariose du chat. (Thèse d'exercice). Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Downer RGH, Wiegand M, Smith SM (1975). Suppression of pupal esterase activity in Aedes aegypti (Diptera: Culicidae) by an insect growth regulator. *Experientia*, **31**, 1239–1240.

Doyle V, Beugnet F, Carithers D (2005). Comparative efficacy of the combination fipronil-(S)-methoprene and the combination permethrin-imidacloprid against Dermacentor reticulatus, the European dog tick, applied topically to dogs. *Vet. Ther.*, **6**, 303–310.

Dressel TD, Goodale RL, Zweber B, Borner JW (1982). The effect of atropine and duct decompression on the evolution of Diazinon-induced acute canine pancreatitis. *Ann. Surg.*, **195**, 424–434.

Dryden MW (2009). Flea and tick control in the 21st century: challenges and opportunities: Flea tick control measures. *Vet. Dermatol.*, **20**, 435–440.

Dryden MW, Denenberg TM, Bunch S (2000). Control of fleas on naturally infested dogs and cats and in private residences with topical spot applications of fipronil or imidacloprid. *Vet. Parasitol.*, **93**, 69–75.

Dunn ST, Hedges L, Sampson KE, Lai Y, Mahabir S, Balogh L, et al. (2011). Pharmacokinetic Interaction of the Antiparasitic Agents Ivermectin and Spinosad in Dogs. *Drug Metab. Dispos.*, **39**, 789–795.

Easby SM (1984). Ivermectin in the dog. *Vet. Rec.*, **115**, 45.

Eraslan G, Kanbur M, Silici S, Cem Liman B, Altınordulu Ş, Soyer Sarıca Z (2009). Evaluation of protective effect of bee pollen against propoxur toxicity in rat. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **72**, 931–937.

Estrada-Pena A (2005). Etude de la resistance de la tique brune du chien, Rhipicephalus sanguineus aux acaricides.. *Rev. Médecine Vét.*, **156**, 67–69.

EudraLex (2011). Volume 9B of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Veterinary Use.

European Medicines Agency (2015). Combined VeDDRA list of clinical terms for reporting suspected adverse reactions in animals and humans to veterinary medicinal products.

European Medicines Agency (2016a). March 2016 CVMP press release *In:* [en ligne]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/03/WC500203584.pdf] (Consultation le 11/4/16).

European Medicines Agency (2016b). Veterinary pharmacovigilance 2015 Public bulletin *In:* [en ligne]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/02/WC500202513.pdf] (Consultation le 27/6/16).

Evans SJW, Waller PC, Davis S (2001). Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, **10**, 483–486.

ffrench-Constant RH, Rocheleau TA, Steichen JC, Chalmers AE (1993). A point mutation in a Drosophila GABA receptor confers insecticide resistance. *Nature*, **363**, 449–451.

Fournier D, Mutero A (1994). Modification of acetylcholinesterase as a mechanism of resistance to insecticides. *Comp. Biochem. Physiol. C Pharmacol. Toxicol. Endocrinol.*, **108**, 19–31.

Fresnay E, Laurentie S, Orand J-P (2016). Etude de cas d'événements indésirables dus aux médicaments vétérinaires. *Bull. GTV*, **80**.

Frick TW, Dalo S, O'Leary JF, Runge W, Borner JW, Baraniewski H, et al. (1987). Effects of insecticide, diazinon, on pancreas of dog, cat and guinea pig. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. Off. Organ Int. Soc. Environ. Toxicol. Cancer*, **7**, 1–11.

García-Reynaga P, Zhao C, Sarpong R, Casida JE (2013). New GABA/Glutamate Receptor Target for [3H] Isoxazoline Insecticide. *Chem. Res. Toxicol.*, **26**, 514–516.

Gassel M, Wolf C, Noack S, Williams H, Ilg T (2014). The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: Selective inhibition of arthropod γ-aminobutyric acid- and l-glutamate-gated chloride channels and insecticidal/acaricidal activity. *Insect Biochem. Mol. Biol.*, **45**, 111–124.

Gilleard JS (2006). Understanding anthelmintic resistance: The need for genomics and genetics. *Int. J. Parasitol.*, **36**, 1227–1239.

Gleadhill A (2004). Permethrin toxicity in cats. *Vet. Rec.*, **155**, 648.

Grange J-C (2012). Un an de recueil prospectif systématique et d'analyse des effets indésirables dus aux médicaments, aux dispositifs médicaux ou aux procédures en médecine générale. *Thérapie*, **67**, 237–242.

Gunaratnam P, Wilkinson GT, Seawright AA (1983). A study of amitraz toxicity in cats. *Aust. Vet. J.*, **60**, 278–279.

Gupta R (2014). Organophosphates (Toxicity): Insecticide and Acaricide (Organic) Toxicity, Merck Veterinary Manual *In:* [en ligne]. [http://www.merckvetmanual.com/mvm/toxicology/insecticide_and_acaricide_organic_toxicity/organophosphates_toxicity.html] (Consultation le 10/5/16).

Hauben M, Madigan D, Gerrits CM, Walsh L, Van Puijenbroek EP (2005). The role of data mining in pharmacovigilance. *Expert Opin. Drug Saf.*, **4**, 929–948.

Hauben M, Zhou X (2003). Quantitative methods in pharmacovigilance: Focus on signal detection. *Drug Saf.*, **26**, 159–186.

Hazell L, Shakir SAW (2006). Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf.*, **29**, 385–396.

Hertlein MB, Thompson GD, Subramanyam B, Athanassiou CG (2011). Spinosad: A new natural product for stored grain protection. *J. Stored Prod. Res.*, **47**, 131–146.

Hink WF, Zakson M, Barnett S (1994). Evaluation of a single oral dose of lufenuron to control flea infestations in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, **55**, 822–824.

Hoffman KB, Dimbil M, Erdman CB, Tatonetti NP, Overstreet BM (2014). The Weber Effect and the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS): Analysis of Sixty-Two Drugs Approved from 2006 to 2010. *Drug Saf.*, **37**, 283–294.

Hollingworth RM (1976). Chemistry, biological activity, and uses of formamidine pesticides.. *Environ. Health Perspect.*, **14**, 57.

Holmstrom SD, Totten ML, Newhall KB, Qiao M, Riggs KL (2012). Pharmacokinetics of spinosad and milbemycin oxime administered in combination and separately per os to dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, **35**, 351–364.

Hosie AM, Baylis HA, Buckingham SD, Sattelle DB (1995). Actions of the insecticide fipronil, on dieldrin-sensitive and -resistant GABA receptors of Drosophila melanogaster. *Br. J. Pharmacol.*, **115**, 909–912.

Hovda LR, Hooser SB (2002). Toxicology of newer pesticides for use in dogs and cats. *Vet. Clin. N. Am. - Small Anim. Pract.*, **32**, 455–467.

Irujo M, Beitia G, Bes-Rastrollo M, Figueiras A, Hernández-Díaz S, Lasheras B (2007). Factors that influence under-reporting of suspected adverse drug reactions among community pharmacists in a Spanish region. *Drug Saf.*, **30**, 1073–1082.

Iwasa T, Motoyama N, Ambrose JT, Roe RM (2004). Mechanism for the differential toxicity of neonicotinoid insecticides in the honey bee, Apis mellifera. *Crop Prot.*, **23**, 371–378.

Jennings KA, Canerdy TD, Keller RJ, Atieh BH, Doss RB, Gupta RC (2002). Human exposure to fipronil from dogs treated with frontline. *Vet. Hum. Toxicol.*, **44**, 301–303.

Jerram PJ (1985). Adverse reaction to ivermectin in a rough-coated Collie. *N. Z. Vet. J.*, **33**, 216.

Jones DG, Symposium on PBO, International Congress of Entomology (Eds.) (1998). Piperonyl butoxide: the insecticide synergist ; [Symposium on PBO, held in Florence in 1996 during the XX International Congress of Entomology]. Academic Press, San Diego.

Jones P, Sundlof SF (2005). Pharmacovigilance of veterinary medicines. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, **28**, 127–128.

Junquera P (n.d.). PARASITES of LIVESTOCK, DOGS and CATS *In:* [en ligne]. [http://parasitipedia.net/index.php?option=com_content&view=article&id=2391&Itemid=2654] (Consultation le 12/4/16).

Kook P (2013). Ptyalism in dogs and cats - A short review. Presented at the North American Veterinary Community Conference.

Kunz SE, Kemp DH (1994). Insecticides and acaricides: resistance and environmental impact. *Rev. Sci. Tech. Int. Off. Epizoot.*, **13**, 1249–1286.

Liu Z, Williamson MS, Lansdell SJ, Han Z, Denholm I, Millar NS (2006). A nicotinic acetylcholine receptor mutation (Y151S) causes reduced agonist potency to a range of neonicotinoid insecticides. *J. Neurochem.*, **99**, 1273–1281.

Madder DJ, Lockhart WL (1980). STUDIES ON THE DISSIPATION OF DIFLUBENZURON AND METHOPRENE FROM SHALLOW PRAIRIE POOLS. *Can. Entomol.*, **112**, 173–177.

Martin M (2003). Vaccine-associated fibrosarcoma in a cat. *Can. Vet. J. Rev. Vét. Can.*, **44**, 660–663.

Matsuda K, Buckingham SD, Kleier D, Rauh JJ, Grauso M, Sattelle DB (2001). Neonicotinoids: Insecticides acting on insect nicotinic acetylcholine receptors. *Trends Pharmacol. Sci.*, **22**, 573–580.

McCall JW, Baker CF, Mather TN, Chester ST, McCall SD, Irwin JP, et al. (2011). The ability of a topical novel combination of fipronil, amitraz and (S)-methoprene to protect dogs from Borrelia burgdorferi and Anaplasma phagocytophilum infections transmitted by Ixodes scapularis. *Vet. Parasitol.*, **179**, 335–342.

McCann SF, Annis GD, Shapiro R, Piotrowski DW, Lahm GP, Long JK, et al. (2001). The discovery of indoxacarb: Oxadiazines as a new class of pyrazoline-type insecticides. *Pest Manag. Sci.*, **57**, 153–164.

McKELLAR QA, Benchaoui HA (1996). Avermectins and milbemycins. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, **19**, 331–351.

McKellar QA, Gokbulut C (2012). Pharmacokinetic features of the antiparasitic macrocyclic lactones. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, **13**, 888–911.

McKellar QA, Jackson F (2004). Veterinary anthelmintics: old and new. *Trends Parasitol.*, **20**, 456–461.

Merola VM, Eubig PA (2012). Toxicology of Avermectins and Milbemycins (Macrocylic Lactones) and the Role of P-Glycoprotein in Dogs and Cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **42**, 313–333.

Meyboom RHB, Egberts ACG, Edwards IR, Hekster YA, de Koning FHP, Gribnau FWJ (1997). Principles of Signal Detection in Pharmacovigilance:. *Drug Saf.*, **16**, 355–365.

Meyboom RHB, Lindquist M, Egberts ACG, Edwards IR (2002). Signal selection and follow-up in pharmacovigilance. *Drug Saf.*, **25**, 459–465.

Miller JE, Baker NF, Colburn Jr. EL (1977). Insecticidal activity of propoxur and carbaryl impregnated flea collars against Ctenocephalides felis. *Am. J. Vet. Res.*, **38**, 923–925.

Miller RJ, Almazán C, Ortíz-Estrada M, Davey RB, George JE, De León AP (2013). First report of fipronil resistance in Rhipicephalus (Boophilus) microplus of Mexico. *Vet. Parasitol.*, **191**, 97–101.

Mitchell EB, McCall JW, Theodore Chester S, Larsen D (2014). Efficacy of afoxolaner against Ixodes scapularis ticks in dogs. *Vet. Parasitol.*, **201**, 223–225.

Moffat AS (1993). New chemicals seek to outwit insect pests. *Science*, **261**, 550–551.

Mori K, Okumoto T, Kawahara N, Ozoe Y (2002). Interaction of dinotefuran and its analogues with nicotinic acetylcholine receptors of cockroach nerve cords. *Pest Manag. Sci.*, **58**, 190–196.

Moulis G, Sommet A, Durrieu G, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J-L, et al. (2012). Trends of reporting of “serious”vs. “non-serious” adverse drug reactions over time: a study in the French PharmacoVigilance Database: Short report. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **74**, 201–204.

Nagata K, Aoyama E, Ikeda T, Shono T (1999). Effects of nitenpyram on the neuronal nicotinic acetylcholine receptor-channel in rat phaeochromocytoma PC12 cells. *J. Pestic. Sci.*, **24**, 143–148.

Narahashi T (1996). Neuronal Ion Channels as the Target Sites of Insecticides. *Pharmacol. Toxicol.*, **79**, 1–14.

Nauen R, Denholm I (2005). Resistance of insect pests to neonicotinoid insecticides: Current status and future prospects. *Arch. Insect Biochem. Physiol.*, **58**, 200–215.

Ohi M (2004). Reproductive adverse effects of fipronil in Wistar rats. *Toxicol. Lett.*, **146**, 121–127.

Ooba N, Kubota K (2010). Selected control events and reporting odds ratio in signal detection methodology. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, **19**, 1159–1165.

Orr N, Shaffner AJ, Richey K, Crouse GD (2009). Novel mode of action of spinosad: Receptor binding studies demonstrating lack of interaction with known insecticidal target sites. *Pestic. Biochem. Physiol.*, **95**, 1–5.

Ottea JA, Ibrahim SA, Younis AM, Young RJ (2000). Mechanisms of Pyrethroid Resistance in Larvae and Adults from a Cypermethrin-Selected Strain of Heliothis virescens (F.). *Pestic. Biochem. Physiol.*, **66**, 20–32.

Ozoe Y, Asahi M, Ozoe F, Nakahira K, Mita T (2010). The antiparasitic isoxazoline A1443 is a potent blocker of insect ligand-gated chloride channels. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **391**, 744–749.

Paul AJ, Tranquilli WJ, Seward RL, Todd KS, DiPietro JA (1987). Clinical observations in collies given ivermectin orally. *Am. J. Vet. Res.*, **48**, 684–685.

Postal J-MR, Jeannin PC, Consalvi P-J (1995). Field Efficacy of a Mechanical Pump Spray Formulation Containing 0.25% Fipronil in the Treatment and Control of Flea Infestation and Associated Dermatological Signs in Dogs and Cats. *Vet. Dermatol.*, **6**, 153–158.

Prullage JB, Tran HV, Timmons P, Harriman J, Chester ST, Powell K (2011). The combined mode of action of fipronil and amitraz on the motility of Rhipicephalus sanguineus. *Vet. Parasitol.*, **179**, 302–310.

Puyt J-D, Pouliquen H (2015). Médicaments Antiparasitaires, *Département de Biologie, Pathologie et Sciences de l'Aliment, Unité de Pharmacologie et Toxicologie,*. Oniris.

Quistad GB (1975). Environmental degradation of the insect growth regulator methoprene (isopropyl (2E,4E)-11-methoxy-3,7,11-triniethyl-2,4-dodecadienoate). III. Photodecomposition. *J. Agric. Food Chem.*, **23**, 299–303.

Raymond-Delpech V, Matsuda K, Sattelle BM, Rauh JJ, Sattelle DB (2005). Ion channels: molecular targets of neuroactive insecticides. *Invertebr. Neurosci. IN*, **5**, 119–133.

Riddiford LM, Truman JW, Mirth CK, Shen Y-C (2010). A role for juvenile hormone in the prepupal development of Drosophila melanogaster. *Development*, **137**, 1117–1126.

Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST (2004). The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, **13**, 519–523.

Rust M (2005). Advances in the control of (cat flea) on cats and dogs. *Trends Parasitol.*, **21**, 232–236.

Rust M (2016). Insecticide Resistance in Fleas. *Insects*, **7**, 10.

Rust MK, Waggoner MM, Hinkle NC, Stansfield D, Barnett S (2003). Efficacy and Longevity of Nitenpyram Against Adult Cat Fleas (Siphonaptera: Pulicidae). *J. Med. Entomol.*, **40**, 678–681.

Schaffer DD, Hsu WH, Hopper DL (1990). The effects of yohimbine and four other antagonists on amitraz-induced depression of shuttle avoidance responses in dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **104**, 543–547.

Schleier J, Peterson R (2011). Pyrethrins and Pyrethroid Insecticides *In:* [en ligne]. [http://www.afpmb.org/sites/default/files/pubs/dwfp/publications/FY11/Schleier_Peterson_2011.pdf] (Consultation le 6/4/16).

Schooley DA, Creswell KM, Staiger LE, Quistad GB (1975). Environmental degradation of the insect growth regulator isopropyl (2e,4e)-11-methoxy-3,7,11-trimethyl-2,4-dodecadienoate (methoprene). IV. Soil metabolism. *J. Agric. Food Chem.*, **23**, 369–373.

Schuele G, Barnett S, Bapst B, Cavaliero T, Luempert L, Strehlau G, et al. (2008). Efficacy of a single application of a 12.5% pyriprole topical solution against laboratory infestations with ticks (Ixodes ricinus, Dermacentor reticulatus, and Rhipicephalus sanguineus) on dogs. *Vet. Parasitol.*, **154**, 311–317.

Shipstone MA, Mason KV (1995). The Use of Insect Development Inhibitors as an Oral Medication for the Control of the Fleas Ctenocephalides felis, Ct. canis in the Dog and Cat. *Vet. Dermatol.*, **6**, 131–137.

Shlosberg A, Bellaiche M, Hanji V, Ershov E (1997). New treatment regimens in organophosphate (diazinon) and carbamate (methomyl) insecticide-induced toxicosis in fowl. *Vet. Hum. Toxicol.*, **39**, 347–350.

Shono T, Scott JG (2003). Spinosad resistance in the housefly, Musca domestica, is due to a recessive factor on autosome 1. *Pestic. Biochem. Physiol.*, **75**, 1–7.

Shono T, Zhang L, Scott JG (2004). Indoxacarb resistance in the house fly, Musca domestica. *Pestic. Biochem. Physiol.*, **80**, 106–112.

Shoop WL, Egerton JR, Eary CH, Haines HW, Michael BF, Mrozik H, et al. (1996). Eprinomectin: A novel avermectin for use as a topical endectocide for cattle. *Int. J. Parasitol.*, **26**, 1237–1242.

Shoop WL, Hartline EJ, Gould BR, Waddell ME, McDowell RG, Kinney JB, et al. (2014). Discovery and mode of action of afoxolaner, a new isoxazoline parasiticide for dogs. *Vet. Parasitol.*, **201**, 179–189.

Shoop WL, Mrozik H, Fisher MH (1995). Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health. *Vet. Parasitol.*, **59**, 139–156.

Siak M, Burrows M (2013). Flea control in cats: new concepts and the current armoury. *J. Feline Med. Surg.*, **15**, 31–40.

Six RH, Becskei C, Carter L, Gale B, Young DR, Mahabir SP, et al. (2016). Evaluation of the speed of kill, effects on reproduction, and effectiveness in a simulated infested-home environment of sarolaner (Simparica^{TM}) against fleas on dogs. *Vet. Parasitol.*,.

Snyder DE, Meyer J, Zimmermann AG, Qiao M, Gissendanner SJ, Cruthers LR, et al. (2007). Preliminary studies on the effectiveness of the novel pulicide, spinosad, for the treatment and control of fleas on dogs. *Vet. Parasitol.*, **150**, 345–351.

Société Centrale Canine (2015). Statistiques LOF 2015 *In:* [en ligne]. [http://scc.asso.fr/mediatheque/statistiques/Statistiques%20LOF%202015.pdf] (Consultation le 13/5/16).

Soderlund DM, Bloomquist JR (1989). Neurotoxic Actions of Pyrethroid Insecticides. *Annu. Rev. Entomol.*, **34**, 77–96.

Souza CD (1997). Fleas, flea allergy, and flea control: a review. *Dermatol. Online J.*, **3**.

Speroni A (2015). La pharmacovigilance des coxibs : Etude rétrospective de 416 déclarations d'effets indésirables suspectes (Thèse de doctorat vétérinaire). Faculté de Médecine. Oniris : Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de L'alimentation, Nantes.

Stephenson WP, Hauben M (2007). Data mining for signals in spontaneous reporting database: Proceed with caution. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, **16**, 359–365.

Szarfman A, Machado SG, O'Neill RT (2002). Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database. *Drug Saf.*, **25**, 381–392.

Temeyer KB, Li AY, Lohmeyer KH, Chen AC, Olafson PU, Sanson DW, et al. (2008). Acetylcholinesterase mutation in diazinon-resistant Haematobia irritans (L.) (Diptera: Muscidae). *Vet. Parasitol.*, **154**, 300–310.

Tinembart O, Tashiro S (2000). CAPSTAR(TM)(nitenpyram) A new systemic flea adulticide for cats and dogs. *Agrochem. Jpn.*, 7–10.

Tingle CC, Rother JA, Dewhurst CF, Lauer S, King WJ (2003). Fipronil: environmental fate, ecotoxicology, and human health concerns.. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.*, **176**, 1–66.

Tomizawa M, Casida JE (2003). Selective Toxicity of Neonicotinoids Attributable to Specificity of Insect and Mammalian Nicotinic Receptors, *Annual Review of Entomology*,.

Tomizawa M, Casida JE (2005). Neonicotinoid insecticide toxicology: Mechanisms of selective action, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*,.

van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HGM, Lindquist M, Orre R, Egberts ACG (2002). A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, **11**, 3–10.

Veterinary Medicines Directorate (2016). Veterinary Pharmacovigilance in the United Kingdom, Annual Review 2014 *In:* [en ligne]. [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/501782/PhV_Annual_Review_2014_Final_Version_v3.pdf] (Consultation le 27/6/16).

von Krueger X, Ibrahim C (2015). Pharmakovigilanzreport Tierarzneimittel 2014 *In:* [en ligne]. [http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/05_Tierarzneimittel/uaw/UAW2014.pdf?__blob=publicationFile&v=5] (Consultation le 27/6/16).

Weber JCP (1987). Epidemiology in the United Kingdom of adverse drug reactions from non-steroidal anti-inflammatory drugs, *in: Rainsford, K.D., Velo, G.P. (Eds.), Side-Effects of Anti-Inflammatory Drugs*,. Springer Netherlands, Dordrecht, pp. 27–35.

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2015). Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2016.

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2016). WHOCC - ATCvet Index *In:* [en ligne]. [http://www.whocc.no/atcvet/atcvet_index/?code=QP] (Consultation le 29/3/16).

Wilcock B, Wilcock A, Bottoms K (2012). Feline postvaccinal sarcoma: 20 years later. *Can. Vet. J. Rev. Vét. Can.*, **53**, 430–434.

Wing KD, Sacher M, Kagaya Y, Tsurubuchi Y, Mulderig L, Connair M, et al. (2000). Bioactivation and mode of action of the oxadiazine indoxacarb in insects. *Crop Prot.*, **19**, 537–545.

Wolstenholme AJ, Rogers AT (2005). Glutamate-gated chloride channels and the mode of action of the avermectin/milbemycin anthelmintics. *Parasitology*, **131**, S85–S95.

Wonner T (1991). Les effets indésirables des antiparasitaires externes chez les carnivores domestiques. (Thèse de doctorat vétérinaire). Université Claude Bernard, Ecole Vétérinaire de Lyon, Lyon.

Wood A (n.d.). Compendium of Pesticide Common Names *In:* [en ligne]. [http://alanwood.net/pesticides/index.html] (Consultation le 12/4/16).

Woods DJ, Vaillancourt VA, Wendt JA, Meeus PF (2011). Discovery and development of veterinary antiparasitic drugs: past, present and future. *Future Med. Chem.*, **3**, 887–896.

Woodward KN (2005). Veterinary pharmacovigilance. Part 6. Predictability of adverse reactions in animals from laboratory toxicology studies. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, **28**, 213–231.

Wu I-W, Lin J-L, Cheng E-T (2001). Acute poisoning with the neonicotinoid insecticide imidacloprid in N-methyl pyrrolidone. *J. Toxicol. - Clin. Toxicol.*, **39**, 617–621.

Yano BL, Bond DM, Novilla MN, McFadden LG, Reasor MJ (2002). Spinosad insecticide: Subchronic and chronic toxicity and lack of carcinogenicity in Fischer 344 rats. *Toxicol. Sci.*, **65**, 288–298.

Zhao X, Nagata K, Marszalec W, Yeh JZ, Narahashi T (1999). Effects of the oxadiazine insecticide indoxacarb, DPX-MP062, on neuronal nicotinic acetylcholine receptors in mammalian neurons. *NeuroToxicology*, **20**, 561–570.

Zhou B, Hiruma K, Shinoda T, Riddiford LM (1998). Juvenile hormone prevents ecdysteroid-induced expression of broad complex rNAs in the epidermis of the tobacco hornworm, Manduca sexta. *Dev. Biol.*, **203**, 233–244.

ANNEXES

Annexe I : Médicaments ectoparasiticides vétérinaires à délivrance sur ordonnance obligatoire

Annexe II : Médicaments endectoparasiticides vétérinaires à action antiparasitaire externe (délivrance sur ordonnance obligatoire)

Annexe III : Médicaments APE vétérinaires disponibles sans ordonnance

Annexe IV : Méthode d'imputation des effets indésirables en vétérinaire : le système ABON

Annexe I : Médicaments ectoparasiticides vétérinaires à délivrance sur ordonnance obligatoire

Spécialité	Molécule	Dose (mg/kg)	Espèce	Présentation	Durée d'action	Indication
ACTIVYL	Indoxacarbe	25	Chien	Spot-on (100,150,300, 600 mg)	1 mois	Puces *
		15	Chat	Spot-on (100, 200 mg)	1 mois	Puces *
ACTIVYL TICK PLUS	Indoxacarbe Perméthrine	15 48	Chien	Spot-on (75, 150, 300, 600, 900 mg)	1 mois	Puces * Tiques
BRAVECTO	Fluralaner	25-56	Chien	Comprimé (112.5, 250, 500, 1000, 1400 mg)	3 mois	Puces Tiques
CERTIFECT	Amitraz Fipronil Méthoprène	8 6,7 6	Chien	Spot-on (2-10kg, 10-20kg, 20-40kg, 40-60kg)	1 mois	Puces Tiques
COMFORTIS	Spinosad	50-75	Chat	Comprimé (90, 140, 180, 270, 425 mg)	1 mois	Puces
		45-70	Chien	Comprimé (90, 140, 180, 270, 425, 665, 1040, 1620 mg)	1 mois	Puces
NEXGARD	Afoxolaner	2,7-6,9	Chien	Comprimé (11, 28, 68, 136 mg)	1 mois	Puces Tiques
SIMPARICA	Sarolaner	2-4	Chien	Comprimé (5, 10, 20, 40, 80, 120 mg)	1 mois	Puces Tiques
VECTRA 3D	Dinotéfurane Perméthrine Pyriproxifène	6,4 46,6 0,6	Chien	Spot-on (1,5-4kg, 4-10kg, 10-25kg, 25-40kg, >40kg)	1 mois	Puces Tiques Phlébotomes
VECTRA FELIS	Dinotéfurane Pyriproxifène	42,3-705 4,23-70,5	Chat	Spot-on (423+42.3mg)	1 mois	Puces *

* Spécialités dont l'AMM mentionne également un traitement de l'environnement

Annexe II : Médicaments endectoparasiticides vétérinaires à action antiparasitaire externe (délivrance sur ordonnance obligatoire)

Spécialité	Molécule	Dose (mg/kg)	Espèce	Présentation	Durée d'action	Indication
STRONGHOLD	Selamectine	12	Chien	Spot-on (15, 30, 60, 120, 240, 360 mg)	1 mois	Puces *Dirofilaria* *Otodectes*
		8	Chat	Spot-on (15, 45, 60 mg)		
BROADLINE	Fipronil S-Méthoprène Eprinomectine Praziquantel	30 36 1.5 30	Chat	Spot-on (<2.5 kg , >2.5kg)	1 mois	Puces * Tiques *Notoedres* Cestodes Nématodes
ADVOCATE	Imidaclopride Moxidectine	10 2.5	Chien	Spot-on (<4kg, 4-10kg, 10-25kg, 25-40kg)	1 mois	Puces Poux Gales Cestodes Nématodes
	Imidaclopride Moxidectine	10 1	Chat	Spot-on (<4kg, 4-8kg)		
TRIFEXIS	Milbémycine oxime Spinosad	45 1	Chien	Comprimés (270/4.5, 425/7.1, 665/11.1, 1040/17.4, 1620/27 mg)	1 mois	Puces Nématodes
NEXGARD SPECTRA	Afoxolaner Milbémycine oxime	5 1	Chien	Comprimés (2-3.5kg, 3.5-7.5kg, 7.5-15kg, 15-30kg, 30-60kg)	1 mois	Puces Tiques Nématodes

Annexe III : Médicaments APE vétérinaires disponibles sans ordonnance

Spécialité	Molécule	Espèce	Présentation	Durée d'action	Indication
COLLIERS ALFAMED	Amitraz	Chien	Collier	4 mois	Tiques
AEROSOL BIOALLETHRINE CHIEN THEKAN	Bioalléthrine Pipéronyl butoxide	Chien	Flacon pressurisé (1 poche de 56g de substance active)	Pas de rémanence	Puces Tiques
SCALIBOR	Deltaméthrine	Chien	Collier (2 tailles)	6 mois	Tiques Phlébotomes Moustiques
COLLIERS ALFAMED	Dimpylate	Chat	Collier	8 mois	Puces
COLLIERS BEAPHAR	Dimpylate	Chat	Collier	3 mois	Puces Tiques
COLLIERS ALFAMED	Dimpylate	Chien	Collier	6 mois	Puces Tiques
COLLIERS BEAPHAR	Dimpylate	Chien	Collier	3 mois	Puces Tiques
AMFLEE, BOB MARTIN, EFFIPRO, FIPRO-ACTIV, FIPROCLEAR, FIPRODOG, FIPROKIL, FIPROMEDIC, FIPROSOIN, FIPROSPOT, FIPROTEC, FLEANIL, FLEVOX, FRONTLINE, FYPERIX, LIBBOX, LIFRONIL, NORBROOK FIPRONIL, TICK-PUSS, VETOCANIS, VETOSOIN, ZERONIL	Fipronil	Chien	Spot-on (67,134,268,402 mg)	1 mois	Puces Tiques
AMFLEE, BOB MARTIN, EFFIPRO, ELIMINALL, FIPRO-ACTIV, FIPROCLEAR, FIPRODOG, FIPROKIL, FIPROMEDIC, FIPROSOIN, FIPROSPOT, FIPROTEC, FLEANIL, FLEVOX, FRISKIES FICONTROL, FRONTLINE, FYPERIX, LIBBOX, LIFRONIL, NORBROOK FIPRONIL, TICK-PUSS, VETOCANIS,	Fipronil	Chat	Spot-on (50mg)	1 mois	Puces Tiques

VETOSOIN, ZERONIL					
EFFIPRO, ELIMINALL, FIPRO-ACTIV, FIPROCLEAR, FIPROKIL, FIPROMEDIC, FIPROSOIN, FLEVOX, FRONTLINE, FYPERIX, PESTIGON, TICK-PUSS	Fipronil	Chat Chien	Pulvérisateur (2,5mg/mL en 100, 250, 500 mL)	1 mois	Puces Tiques
FRISKIES FICONTROL	Fipronil	Chien	Spot-on (67,134,268 mg)	1 mois	Puces Tiques
DUOFLECT, FIPRONIL-(S)-METHOPRENE CEVA	Fipronil Méthoprène	Chat	Spot-on (68+34 mg)	1 mois	Puces Tiques
DUOFLECT, FIPRONIL-(S)-METHOPRENE CEVA	Fipronil Méthoprène	Chat Chien	Spot-on (121+60 mg)	1 mois	Puces Tiques
DUOFLECT, FIPRONIL-(S)-METHOPRENE CEVA	Fipronil Méthoprène	Chien	Spot-on (240+120, 480+240, 720+360 mg)	1 mois	Puces Tiques
FRONTLINE COMBO	Fipronil Méthoprène	Chat	Spot-on (50+60 mg)	1 mois	Puces Tiques
FRONTLINE COMBO	Fipronil Méthoprène	Chien	Spot-on (67+60.3, 134+120.6, 268+241.2, 402+361.8 mg)	1 mois	Puces Tiques
STRECTIS	Fipronil Méthoprène	Chat	Spot-on (68+34, 121+60 mg)	1 mois	Puces Tiques
EFFITIX, FIPROMEDIC DUO, FIPROSOIN III, PERFIKAN, SYNERGIX, VETOTIX	Fipronil Perméthrine	Chien	Spot-on (26.8+240, 67+600, 134+1200, 268+2400, 402+3600 mg)	1 mois	Puces Tiques Phlébotomes Moustiques
FRONTLINE TRI-ACT	Fipronil Perméthrine	Chien	Spot-on (33.8+252, 67+500, 135+1000, 270+2020, 405+3029 mg)	1 mois	Puces Tiques Phlébotomes Moustiques

EFFIPRO DUO, FIPROKIL DUO, TICK-PUSS DUO	Fipronil Pyriproxifène	Chat	Spot-on (50+60, 100+120 mg)	1 mois	Puces Tiques
EFFIPRO DUO, FIPROKIL DUO, TICK-PUSS DUO	Fipronil Pyriproxifène	Chien	Spot-on(67+20, 134+40, 268+80, 402+120 mg)	1 mois	Puces Tiques
SERESTO	Fluméthrine Imidaclopride	Chat	Collier	7 mois	Puces Tiques
SERESTO	Fluméthrine Imidaclopride	Chien	Collier (2 tailles)	7 mois	Puces Tiques
ADVANTAGE, FLEEGARD	Imidaclopride	Chat	Spot-on (40, 80 mg)	1 mois	Puces
CLEARSPOT, MIDASPOT	Imidaclopride	Chat	Spot-on (80 mg)	1 mois	Puces
CLEARSPOT, MIDASPOT	Imidaclopride	Chat Chien	Spot-on (40 mg)	1 mois	Puces
CLEARSPOT, MIDASPOT	Imidaclopride	Chien	Spot-on (100, 250, 400 mg)	1 mois	Puces
ATAXXA, ADVANTIX, TICKGARD	Imidaclopride Perméthrine	Chien	Spot-on (200+40, 500+100, 1250+250, 2000+400 mg)	1 mois	Puces Tiques
PROGRAM	Lufénurone	Chat	Suspension injectable (0,8 mL unidose) Suspension buvable (<4,5kg, >4,5kg)	6 mois 1 mois	Puces
PROGRAM	Lufénurone	Chien	Comprimé (<7kg, 7-20kg, >20kg)	1 mois	Puces
CAPSTAR	Nitenpyram	Chat	Comprimé (11,4 mg)	Pas de rémanence	Puces
CAPSTAR	Nitenpyram	Chien	Comprimé (11.4, 57 mg)	Pas de rémanence	Puces
CANIGUARD	Perméthrine	Chien	Line-on (800, 1600 mg) Pulvérisateur (250, 500 mL à 20g/L)	1 mois	Puces Tiques
CANIGUARD	Perméthrine	Chien	Shampooing (200 ou 400 mL à 10g/L)		Puces
SPRAY PERMETHRINE ECTOLINE, FRISKIES, VETOCANIS, DEFENDOG	Perméthrine	Chien	Pulvérisateur (18mg/mL)	1 mois	Puces Tiques

SPRAY PERMETHRINE CANYS, DOG-NET, BIOVE, ECTOSOIN	Perméthrine	Chien	Pulvérisateur (20mg/mL)	1 mois	Puces Tiques
PULVEX	Perméthrine	Chien	Spot-on (715mg) Shampooing (100, 200, 300, 500 à 10g/L)		Puces Tiques Poux Aoutats
COLLIER PERMETHRINE FRANCODEX	Perméthrine	Chien	Collier	4 mois	Puces Tiques
AEROSOL PERMETHRINE	Perméthrine Pipéronyl butoxyde	Chien	Flacon pressurisé (1 poche de 24g de substance active)	<1 semaine	Puces Tiques
DUOWIN SPRAY	Perméthrine Pyriproxyfène	Chien	Pulvérisateur (18,8+0,2mg/mL en 250, 500 mL)	1 mois	Puces Tiques
DUOWIN CONTACT	Perméthrine Pyriproxyfène	Chien	Spot-on (Petit, moyen, grand)	1 mois	Puces Tiques
ECTOLINE DUO	Perméthrine Pyriproxyfène	Chien	Spot-on (Moyen, grand)	1 mois	Puces Tiques
SOLUTION CUTANEE FRISKIES	Perméthrine Pyriproxyfène	Chien	Spot-on (Moyen, grand)	1 mois	Puces Tiques
AEROSOL TETRAMETHRINE FRANCODEX, FRISKIES, VETOCANIS	Pipéronyl butoxyde Tétraméthrine	ChatChien	Flacon pressurisé (1 poche de 25 ou 60g de substance active)	Pas de rémanence	Puces Tiques Poux
SPRAYS BEAPHAR, JET CAT, ECTOSOIN	Propoxur	Chat	Spray (100, 250 mL)	7 jours	Puces
SPRAY CATMACK	Propoxur	Chat	Spray (100 mL)	7 jours	Puces
PRAC-TIC	Pyriprole	Chien	Spot-on (56.25, 137.5, 275, 625 mg)	1 mois	Puces Tiques
CYCLIO, ECTOCYCLE, PARASOIN, SOLUTION CUTANEE ANTIPARASITAIRE AU PYRIPROXYFENE FRISKIES, SOLUTION CUTANEE ANTIPARASITAIRE AU PYRIPROXYFENE VETOCANIS, SOLUTION CUTANEE ANTIPARASITAIRE AU PYRIPROXYFENE VITALVETO	Pyriproxifène	Chat	Spot-on (60 mg)	3 mois	Puces

CYCLIO, PARASOIN, SOLUTION CUTANEE ANTIPARASITAIRE AU PYRIPROXYFENE VITALVETO	Pyriproxifène	Chien	Spot-on (12, 30, 60 mg)	3 mois	Puces
ECTOCYCLE	Pyriproxifène	Chien	Spot-on (12 mg)	3 mois	Puces
PYRIPROXYFENE	Pyriproxifène	Chien	Aliment médicamenteux	quotidien	Puces
POUDRE TETRAMETHRINE AB7, APE, CANYS, TMT, BEAPHAR, ECTOSOIN, NYSSKA, VETOTONIC, ZOLUX, FRANCODEX, SETRIC, VETOBIOTIC, SAINT BERNARD	Tétraméthrine	Chat Chien	Poudre (100 ou 200g à 2mg/g)	Pas de rémanence	Puces Tiques Poux
SHAMPOOING TETRAMETHRINE APE, BCN, BEAPHAR, ECTOSOIN, NYSSKA, VETOTONIC, ZOLUX, FRANCODEX, TMT, VETOBIOTIC, SAINT BERNARD	Tétraméthrine	Chat Chien	Shampooing (200 ou 500 mL à 1g/L)	Pas de rémanence	Puces Tiques Poux

Annexe IV : Méthode d'imputation des effets indésirables en vétérinaire : le système ABON

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DES DÉCLARATIONS D'EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES LORS D'UTILISATION D'ANTIPARASITAIRES EXTERNES CHEZ LE CHAT ET LE CHIEN

NOM et Prénom : SCHUHMACHER Kim Charlotte Amédée

Résumé

Les antiparasitaires externes contre les puces et les tiques sont des médicaments très utilisés chez les carnivores domestiques. Ce marché a connu de nombreuses innovations récentes encore peu évaluées. Le département de pharmacovigilance de l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire a ainsi lancé une étude rétrospective sur les effets indésirables graves de ces produits entre 2011 et 2015 afin d'évaluer les risques liés à leur usage, les outils statistiques consacrés en pharmacovigilance ayant en effet mis en avant un signal vis-à-vis de certains médicaments. Globalement les spécialités disponibles montrent une très bonne innocuité : des effets indésirables graves sont rapportés en France pour un animal sur 250 000 exposés, et des décès pour un animal sur 650 000. Toutefois, certains produits présentent un risque plus élevé d'effets indésirables graves que les concurrents et d'action similaire, mais cela semble souvent lié à une mauvaise utilisation. Il revient au vétérinaire bien choisir les médicaments adaptés selon l'animal et son environnement, et de communiquer avec le propriétaire pour optimiser la lutte contre les ectoparasites. C'est également l'occasion de rappeler aux praticiens l'importance de la déclaration des effets indésirables pour assurer le suivi des médicaments sur le marché.

Mots clés

PHARMACOVIGILANCE, TOXICITE, PARASITISME, ANTIPARASITAIRE EXTERNE, EFFET INDESIRABLE, CARNIVORE DOMESTIQUE, CHIEN, CHAT

Jury :

Président : Pr
Directeur : M. Sébastien PERROT, Maître de conférences à l'ENVA
Assesseur : Mme Céline DARMON, Maître de conférences à l'ENVA

RETROSPECTIVE STUDY OF SERIOUS ADVERSE EVENTS RELATED TO EXTERNAL ANTIPARASITICS USE IN CATS AND DOGS

SURNAME : SCHUHMACHER
Given name : Kim Charlotte Amédée

Summary

Antiparasitics are broadly used in cats and dogs, especially against fleas and ticks. Laboratories lately launched numerous innovative drugs which are still insufficiently evaluated particularly regarding their innocuity. The pharmacovigilance department of the French Agency for Veterinary Medicinal Products funded a retrospective study on serious adverse events related to the use of these products between 2011 and 2015, looking to evaluate their risks, as statistical tools used in pharmacovigilance detected a signal of serious adverse events peaking with some drugs. Overall available specialties show a very good innocuity: serious adverse events are reported in France for one animal out of 250 000 exposed, and death occurs in one animal out of 650 000 treated. Nonetheless, some drugs show a higher risk of serious adverse events than competing products, but this seems to be mostly linked to an incorrect use. It comes down to the veterinarian to choose the right drugs depending on the animal and its environment, and to communicate with the owner to optimize treatments against ectoparasites. We also have the opportunity to remind practitioners with the importance of reporting any adverse event to enable continuous monitoring of drugs authorized.

Keywords

PHARMACOVIGILANCE, TOXICITY, PARASITISM, EXTERNAL ANTIPARASITICS, ADVERSE EFFECTS, DOMESTIC CARNIVORE, DOG, CAT

Jury :

President : Pr.
Director : M. Sébastien PERROT
Assessor : Mme Céline DARMON