

Événements indésirables chez les lapins de compagnie :

Bilan de pharmacovigilance sur 6 ans

Auteur : Eric FRESNAY, Anses-ANMV, 14 rue Claude Bourgelat, CS 70611,
35306 Fougères Cedex

Points forts :

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

Peu de médicaments disposent d'une AMM chez le lapin de compagnie ce qui conduit à prescrire des médicaments hors-AMM dont les risques n'ont pas été évalués dans cette espèce.

Les vaccins et les antiparasitaires externes sont les principaux médicaments à l'origine de déclarations de cas de pharmacovigilance.

La connaissance des principaux effets indésirables survenant chez le lapin permet d'apporter au propriétaire une information appropriée quant au bénéfice attendu pour son animal au regard des risques potentiels.

Conflit d'intérêt : aucun

Résumé

Toute administration de médicament est susceptible d'entraîner l'apparition d'effets indésirables dont la nature, la fréquence et la gravité varient selon le profil pharmacotoxicologique du principe actif, de la forme galénique du médicament et de la sensibilité propre à chaque animal. Chez le lapin de compagnie, les principaux cas rapportés suivent l'administration de vaccins, d'antiparasitaires externes, d'antiparasitaires internes, d'antibiotiques, et de médicaments agissant sur le système nerveux. La remontée de ces informations par les vétérinaires via les déclarations de pharmacovigilance permet à l'Anses-ANMV (Agence nationale du médicament vétérinaire) de détecter le plus rapidement possible tout signal émergent et de prendre ensuite les mesures de gestion du risque adéquates.

Mots-clés : lapin de compagnie, pharmacovigilance, effets indésirables, iatrogénie.

Introduction

Aucun médicament n'est anodin et sans danger. Les accidents thérapeutiques sont inhérents à toute utilisation de médicament, notamment chez le lapin de compagnie. Une bonne connaissance des effets indésirables des différentes spécialités permet au vétérinaire de choisir, parmi les médicaments disponibles, le traitement le plus approprié aux caractéristiques de chaque animal. Toutefois, très peu de médicaments vétérinaires sont autorisés chez les lapins de compagnie (considérés comme une espèce mineure), il est donc fréquent d'utiliser des médicaments « hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) » dans cette espèce. Les données issues de la pharmacovigilance peuvent aider à préciser le risque iatrogène. La surveillance continue des risques et des bénéfices des médicaments réalisée grâce au système de pharmacovigilance contribue donc à l'amélioration constante de la connaissance du médicament.

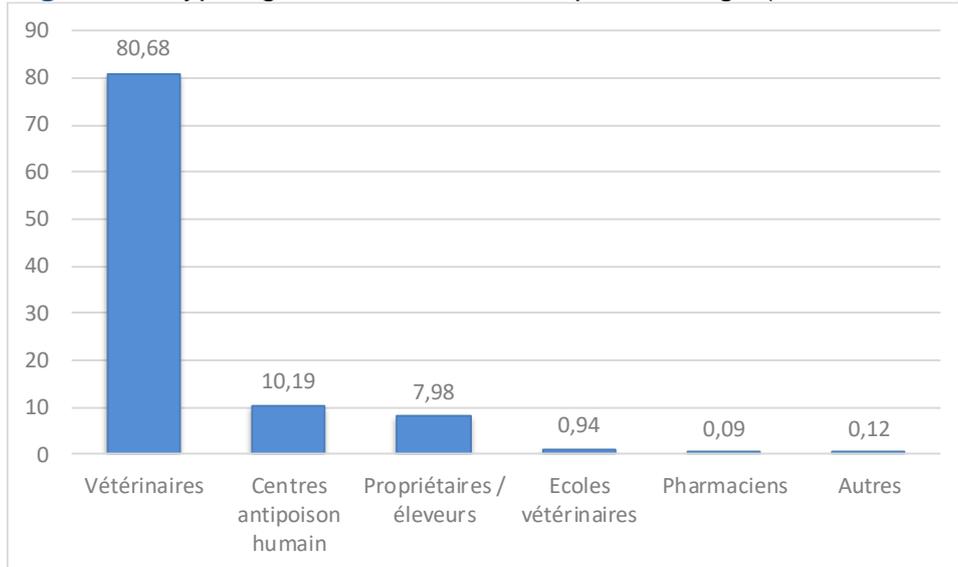
1 - Objectifs

Les lapins de compagnie représentent, après les chats et les chiens, les mammifères les plus présents dans les foyers français. Si plusieurs études réalisées ces dernières années ont permis de mieux connaître les effets indésirables susceptibles de se produire chez les carnivores domestiques, peu de données sont disponibles pour le lapin de compagnie [2, 3, 6, 8]. L'objectif de cette étude est de faire un bilan des événements indésirables déclarés chez le lapin sur une période récente, suffisamment longue pour être représentative, afin de mieux connaître ces possibles effets, dans le but de les prévenir et de mieux les prendre en charge lorsqu'ils surviennent.

2 - Matériel et méthodes

Le système de pharmacovigilance vétérinaire français repose sur les déclarations spontanées qui, pour plus de 80 % d'entre elles, sont transmises par les vétérinaires. Les 20% restants ont pour origine les centres Antipoison et de Toxicovigilance (cas concernant une réaction chez l'homme), les propriétaires, les écoles vétérinaires et les pharmaciens (figure 1). Les déclarations reçues sont enregistrées dans la base française de pharmacovigilance puis transmises après leur évaluation dans la base européenne de pharmacovigilance gérée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). La grande majorité des cas concerne les carnivores domestiques, puis les bovins, les équidés, les porcins et les lapins de compagnie, avec 1,25% des cas enregistrés en 2018 [7].

Figure 1 : Typologie des déclarants en pourcentage (chiffres 2018)



Entre le 1^{er} janvier 2013 au 31 décembre 2018, 23 320 déclarations d'événements indésirables survenus chez les animaux ont été transmises à l'Anses-ANMV (Agence nationale du médicament vétérinaire). Parmi elles, 421 déclarations concernant les lapins de compagnie ont été identifiées en sélectionnant, dans un premier temps, toutes les déclarations de la base impliquant des lapins, puis en éliminant celles correspondant à des événements survenus chez des lapins de chair, en prenant en compte les effectifs traités et/ou la description du cas. Au final, 386 déclarations d'événements indésirables chez le lapin de compagnie ont été retenues pour l'analyse, après exclusion de 35 cas imputés N-improbable, c'est-à-dire des cas pour lesquels une relation de causalité avec le médicament a pu être écartée (encadré 1). Dans 317 déclarations, il s'agit d'effets indésirables *sensu stricto* dont 121 cas avec utilisation de médicaments dans le cadre de l'AMM et 196 cas avec utilisation d'au moins un médicament sans AMM pour le lapin, les 69 déclarations restantes concernent des suspicions de manque d'efficacité (encadré 2) de médicaments avec AMM Lapin. Dans ces 386 déclarations, 655 lapins ont été affectés par les événements indésirables signalés et 376 d'entre eux sont morts.

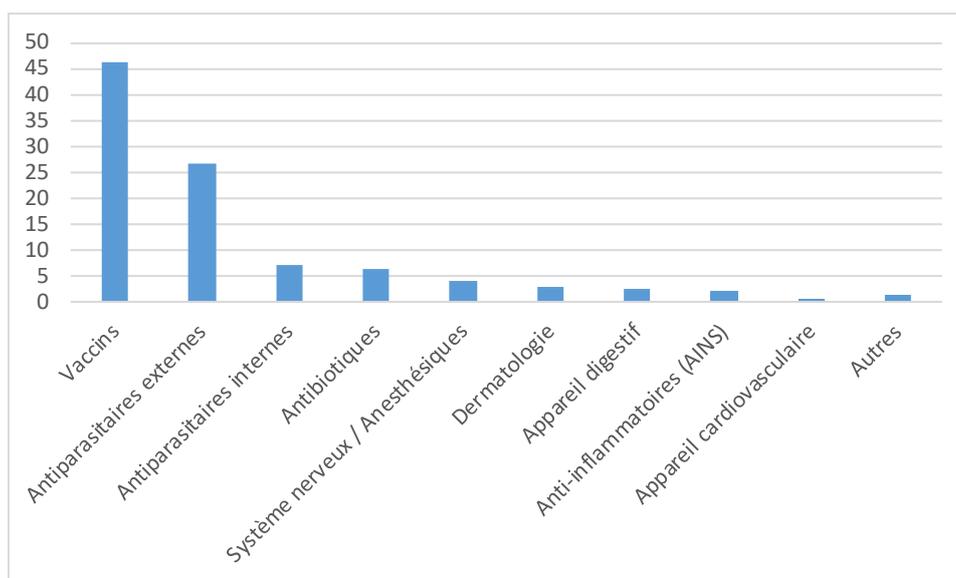
L'analyse des cas a consisté, dans un premier temps, à identifier les classes thérapeutiques concernées par les déclarations et à décrire les principaux effets indésirables qui y sont associés, puis, dans un second temps, à focaliser sur les deux classes responsables de la majorité des cas déclarés.

3 - Résultats

a. Médicaments impliqués

L'utilisation de 431 médicaments a été rapportée dans l'ensemble de ces déclarations (correspondant à 102 spécialités différentes citées au moins une fois), ce qui correspond en moyenne à 1,17 médicament administré par cas. Lorsque plusieurs médicaments ont été administrés concomitamment, il est souvent difficile de déterminer leur rôle respectif ou d'éventuelles interactions. Sur cette période, les cinq principales classes thérapeutiques impliquées sont, par ordre décroissant, les vaccins (46,3%), les antiparasitaires externes (26,8%), les antiparasitaires internes (7,2%), les antibiotiques (6,2%) et les médicaments agissant sur le système nerveux (4,2%) (figure 2).

Figure 2 : Répartition des médicaments impliqués dans les 386 cas chez le lapin de compagnie par classes thérapeutiques
(Plusieurs classes thérapeutiques possibles pour un même cas)



b. Événements indésirables généraux

Dans une même déclaration, différents types d'effets indésirables affectant parfois différentes fonctions ou organes sont généralement rapportés. Les principaux signes cliniques observés sont des troubles systémiques dans 82,6% des déclarations : abattement, anorexie, fièvre, décubitus, mais aussi la mort, qui représente 33,7 % des troubles systémiques décrits. Les autres troubles observés sont neurologiques (29,0 %), digestifs (13,0 %), cutanés (11,9 %), oculaires (9,3%), respiratoires (8,3 %), et du comportement (5,7 %) (photo 1). Le manque d'efficacité est classé dans les troubles systémiques et représente 13,2% de ces troubles.

Photo 1 : Dans 9,3% des déclarations, des troubles oculaires sont rapportés.
(Photo F. Demay)



c. Événements indésirables liés aux vaccins

Au moins un vaccin est cité dans 194 déclarations parmi 386 au total, comme étant impliqué dans un effet indésirable (125 cas) ou d'un manque d'efficacité (69 cas). Tous les cas de manque d'efficacité relevés sont ainsi dus à des vaccins. Dans 183 cas, un seul vaccin a été administré, dans 6 cas, 2 vaccins et dans 5 cas, le vaccin a été associé à un antiparasitaire ou à un anesthésique. Les principaux troubles rapportés après vaccination sont d'ordre systémique (anorexie, apathie, hyperthermie et mort), neurologique (ataxie, convulsion, tremblements musculaires), et digestif (diarrhée, ballonnement, stase intestinale). Des réactions au site d'injection (nodule, inflammation, nécrose) sont également rapportées.

La grande majorité (84%) des 69 cas de manque d'efficacité déclarés concernaient le vaccin NOBIVAC MYXO-RHD, avec la survenue de signes de myxomatose malgré la vaccination, et, dans une moindre mesure (7 cas), avec l'apparition de la maladie hémorragique. Dans ces derniers cas, en l'absence d'analyse pour identifier le virus, il n'a pas pu être exclu que la maladie était due au nouveau variant de ce dernier, contre lequel NOBIVAC MYXO-RHD n'a pas d'indication [1]. Les autres cas de manque d'efficacité déclarés concernaient aussi principalement des vaccins contre la myxomatose, LYOMYXOVAX et DERCUMINIX (8 cas) et les vaccins contre le VHD, LAPINJECT et FILAVAC VHD (3 cas).

d. Evénements indésirables liés aux antiparasitaires externes (APE)

Parmi les 386 déclarations, 116 cas concernaient au moins un APE ayant affecté 123 lapins. Tous les cas concernaient la survenue d'effet indésirable, aucun ne rapportait un possible manque d'efficacité (présence de puce, tique ou poux malgré le traitement).

La très grande majorité des cas (108/116) correspondait à une intoxication suite à l'application d'un médicament à base de fipronil. Les principaux signes cliniques rapportés étaient, dans 91,7 % des cas, des troubles systémiques (anorexie, léthargie, prostration, mort), neurologiques (55,6 % des cas), digestifs (18,5 %) et comportementaux (10,2 %). Parmi les 123 lapins affectés, 27 sont morts.

Dans les 8 cas restants, 5 cas correspondaient à l'utilisation d'un spot-on à base d'imidaclopride seul ou associé à de la perméthrine. Les principaux troubles rapportés étaient des réactions au site d'application et des troubles systémiques peu spécifiques (agitation, anorexie, apathie, décubitus). Dans les trois derniers cas, des médicaments à base de pyriproxyfen, de fluméthrine ou de crotamiton étaient suspectés d'être responsables des effets indésirables déclarés (troubles systémiques), mais les informations disponibles étaient insuffisantes pour retenir ou rejeter une possible implication du médicament.

4 - Discussion

a. Biais d'interprétation

L'interprétation de l'ensemble de ces résultats doit se faire avec précaution car il n'est pas tenu compte ici du nombre total de lapins exposés aux différents médicaments sur la période du bilan. De plus, ces cas provenant de remontées spontanées du terrain, il est généralement admis que les vétérinaires déclarent plus volontiers les effets indésirables pour les produits récents que ceux pour les produits anciens, mieux connus, et que les déclarations de cas graves sont également proportionnellement plus nombreuses que celles portant sur des effets non graves ou bien connus [4]. Par ailleurs, seuls les cas graves initialement transmis au titulaire de l'AMM sont, conformément à la réglementation, transmis par voie électronique à l'ANMV où ils font l'objet d'un enregistrement dans la base française de pharmacovigilance (encadré 3). Les cas non graves directement transmis au titulaire de l'AMM sont exploités dans le cadre de l'évaluation des rapports périodiques de sécurité transmis par les Laboratoires à l'ANMV à des intervalles définis réglementairement ; non enregistrés dans la base française, ils n'ont donc pas été pris en compte dans notre bilan.

Par ailleurs, dans un certain nombre de cas, du fait du manque d'informations ou d'analyses complémentaires, un rôle du médicament ne peut pas être catégoriquement écarté mais d'autres causes non investiguées peuvent être suspectées. A titre d'exemple, on peut citer certains cas de troubles neurologiques (ataxie) évocateurs d'encéphalitozoonose, pour lesquels le rôle du médicament (vaccin ou APE) reste douteux en l'absence d'examens complémentaires permettant d'exclure une infection par *E. cuniculi* [5].

b. Spécificités du lapin de compagnie

Sur la période de l'étude, 65 déclarations seulement ont été reçues chez le lapin d'élevage dans lesquels les vaccins et les antibiotiques étaient les principales classes thérapeutiques impliquées. Toutefois, ces chiffres sans analyse plus approfondie ne permettent pas de conclure que le lapin de compagnie, avec 421 déclarations, est plus susceptible de présenter des réactions indésirables que le lapin de chair. En effet, les profils et les motivations des éleveurs et des propriétaires d'animaux de compagnie sont très différents, les éleveurs ne rapportant généralement à leurs vétérinaires que les événements à l'origine d'une perte économique.

c. Surveillance continue

Déclarer les effets indésirables permet une surveillance continue des risques et des bénéfices des médicaments vétérinaires après leur mise sur le marché (encadré 4). Suite aux déclarations reçues, lorsque de nouveaux effets indésirables sont identifiés ou lorsque la fréquence d'un effet indésirable connu est modifiée, les résumés des caractéristiques des produits (RCP) et les notices des médicaments concernés sont actualisées. Par exemple, le RCP de NOBIVAC MYXO RHD a été modifié en 2014 pour indiquer que chez les lapins de compagnie, dans de très rares cas peuvent survenir : des réactions locales au site d'injection telles qu'une nécrose, des croûtes ou une perte de poils ; des réactions graves d'hypersensibilité pouvant être fatales ; l'apparition de légers signes cliniques de myxomatose dans les trois semaines après la vaccination (une infection récente ou latente par des souches terrain du virus de la myxomatose semble, dans une certaine mesure, y jouer un rôle). De même, depuis juin 2004, il est mentionné dans la notice de tous les produits à base de fipronil que leur utilisation est contre-indiquée chez le lapin en raison d'effets indésirables potentiellement létaux. Le nombre important de déclarations enregistrées montre malheureusement que cette contre-indication est insuffisamment connue des propriétaires de lapin de compagnie et qu'il est nécessaire de la leur rappeler régulièrement à l'occasion d'une consultation, quel qu'en soit le motif.

Conclusion

Acteurs clés du système avec 80 % des déclarations, les vétérinaires contribuent par leurs déclarations à améliorer les connaissances sur les médicaments vétérinaires, pour le plus grand bénéfice des animaux, de leurs propriétaires et de l'ensemble des acteurs de la santé animale. Comme pour toutes les espèces mineures, il existe peu de médicaments avec AMM chez le lapin de compagnie. Il est par conséquent particulièrement important de faire remonter les effets indésirables observés avec les médicaments destinés à d'autres espèces, afin de mieux connaître les risques dans cette espèce et d'utiliser ces médicaments avec les précautions qui s'imposent, notamment pour minimiser le risque vaccinal [9].

Références

1. Boucher S. Nouvelle forme de maladie hémorragique virale due au virus variant 2010. Point Vét. 2012;327:30-34.
2. Caria M, Rougier S, Begon E et coll. Néphrotoxicité des médicaments vétérinaires : étude rétrospective des cas de pharmacovigilance déclarés chez le chien et le chat. Point Vét. 2019;396:28-35
3. Fresnay E, Laurentie S, Orand JP. Etude rétrospective des effets indésirables des principaux AINS administrés par voie orale chez le chien. Point Vét. 2016;363:30-36.
4. Fresnay E, Laurentie S, Orand JP. Etude de cas d'évènements indésirables dus aux médicaments vétérinaires. Bull. GTV. 2015;80:95-102.
5. Künzel F, Gruber A, Tichy A et coll. Clinical symptoms and diagnosis of encephalitozoonosis in pet rabbits. Vet Parasitol. 2008;151:115-124.
6. Lohezic J, Fresnay E, Begon E et coll. Effets indésirables graves des vaccins chez le chien : réalité chiffrée. Point Vét. 2018;390:28-35.
7. Orand JP, Sachet M, Laurentie S et coll. Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM. Rapport annuel 2019. <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Pharmacovigilance2018.pdf>
8. Schumacher K, Fresnay E, Begon E et coll. Etude retrospective des effets indésirables des antiparasitaires externes. Point Vét. 2017;374:34-37.
9. Tessier E. Les protocoles de vaccination chez le lapin de compagnie. Point Vét. 2011;314:34-37.

Encadré 1 : Méthode d'imputation des événements indésirables en médecine 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 une 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 la 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).

Encadré 2 : Les différents types d'événements indésirables

Différents types d'événements indésirables sont à déclarer en pharmacovigilance :

- Les effets indésirables survenant chez l'animal après administration d'un médicament, qu'il s'agisse d'une mortalité, de symptômes prolongés ou permanents, de symptômes inattendus, ou de signes cliniques connus (mentionnés dans la notice) mais dont la fréquence ou l'intensité semble augmenter,
- Les manques d'efficacité chez l'animal qui n'a pas été protégé ou guéri par le médicament malgré son utilisation conforme aux recommandations de l'AMM,
- Les effets indésirables survenant chez l'homme après exposition normale ou accidentelle au médicament lors de l'administration ou après contact avec les animaux traités,
- Un problème de résidus ou d'inhibiteurs chez les animaux de production malgré le respect du temps d'attente,
- Une suspicion de problème sur l'environnement observée après utilisation d'un médicament vétérinaire (pollution, biodiversité...).

Encadré 3 : Définition d'un effet indésirable grave et d'un effet inattendu chez l'animal

Effet indésirable grave

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

Effet indésirable inattendu

Effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les caractéristiques connues du médicament telles qu'elles figurent dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice d'utilisation.

Encadré 4 : Déclarer les suspicions d'événements indésirables

La déclaration des événements observés peut être effectuée :

- En ligne sur le nouveau site de télédéclaration : <https://pharmacovigilance-anmv.anses.fr>
- A l'aide de formulaires à adresser au centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon (CPVL). Ces formulaires sont téléchargeables sur le même site de télédéclaration, ou peuvent être obtenus auprès de l'Anses-ANMV ou du CPVL
- par téléphone auprès du CPVL. Cet appel devra toutefois être suivi d'un retour de la fiche de déclaration envoyée par le CPVL.

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