



**HAL**  
open science

## Etude rétrospective des effets indésirables des principaux AINS administrés par voie orale chez le chien

Eric Fresnay, Sylviane Laurentie, Jean-Pierre Orand

### ► To cite this version:

Eric Fresnay, Sylviane Laurentie, Jean-Pierre Orand. Etude rétrospective des effets indésirables des principaux AINS administrés par voie orale chez le chien. *Le Point vétérinaire*, 2016, 47 (363), pp.30-36. anses-01348700

**HAL Id: anses-01348700**

<https://anses.hal.science/anses-01348700v1>

Submitted on 16 Apr 2021

**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.

## Etude rétrospective des effets indésirables des principaux AINS administrés par voie orale chez le chien

### RESUME

Pour mieux connaître les effets indésirables des différentes familles d'AINS, notamment en fonction de leur sélectivité sur les cyclo oxygénases, une étude rétrospective a été réalisée sur les cas déclarés en France chez le chien au cours d'une période de 5 ans.

Dans plus de 75% des cas, l'événement indésirable est survenu entre le 1<sup>er</sup> et le 15<sup>ème</sup> jour de traitement et dans 12,6% des cas après le 60<sup>ème</sup> jour.

L'analyse des résultats montre que les AINS sont à l'origine d'effets indésirables urinaires, hématologiques et hépatobiliaires proportionnellement plus nombreux que ceux observés pour l'ensemble des autres médicaments chimiques.

Il apparaît également que les ulcères digestifs et les insuffisances rénales sont plus souvent cités dans les effets indésirables rapportés pour les coxibs que pour les autres AINS.

**Mots-clés** : pharmacovigilance, effets indésirables, AINS, coxibs, chien

### Introduction

Les principaux AINS utilisés chez les carnivores domestiques appartiennent aux familles des pyrazolés (phénylbutazone), des fénamates (acide tolfénamique, flunixin), des aryl carboxyliques et propioniques (carprofène, kétoprofène) des oxicams (méloxicam) et des coxibs (firocoxib, mavacoxib, robenacoxib, cimicoxib). Les indications d'utilisation des AINS sont la rhumatologie (réduction de la douleur et de l'inflammation lors de troubles musculo-squelettiques) et la chirurgie (douleur péri et post opératoire). Ils sont également utilisés lors d'affections fébriles, d'affections génito-urinaires, d'affections respiratoires et dans certaines affections ophtalmologiques, mais ne disposent pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour ces indications.

Les AINS présentent des effets indésirables bien connus : intolérance digestive, néphrotoxicité, inhibition de l'agrégation plaquettaire (augmentation du temps de saignement), embryotoxicité et réactions cutanées d'origine immunologique. En fonction de leur mode d'action plus ou moins sélectif sur les cyclo oxygénases qui permettent la transformation d'acide arachidonique en prostaglandines (inhibiteurs mixtes des cox1 et cox2, inhibiteurs préférentiels cox2 ou inhibiteurs sélectifs cox2), les différentes familles (Coxibs et autres AINS) sont réputées présenter ces effets indésirables avec des fréquences plus ou moins grandes et des conséquences plus ou moins graves [1, 2, 3, 6, 7].

Les objectifs de cette étude rétrospective sont de mieux connaître les possibles effets indésirables pour ces différentes familles d'AINS et de valider ou non les hypothèses d'une meilleure tolérance des molécules selon leur action plus ou moins sélective sur les cyclo-oxygénases.

Cette étude est limitée aux déclarations spontanées (encadré 1) d'effets indésirables survenus chez le chien après administration d'une forme orale d'AINS dans le cadre d'une utilisation thérapeutique (exclusion des absorptions accidentelles, des surdosages massifs et des erreurs d'administration)

### Matériel et méthodes

L'analyse a porté sur l'ensemble des cas graves et non graves (encadré 2) déclarés en France sur une période de 5 ans allant du 1<sup>er</sup> janvier 2008 au 31 décembre 2012 pour lesquels une relation de causalité avec le médicament n'a pas pu être écartée. Les déclarations d'effets indésirables survenus dans le cadre d'essais cliniques n'ont pas été prises en compte dans cette étude.

Ont été incluses dans l'étude, les déclarations portant sur les médicaments destinés aux chiens et administrés par voie orale (comprimés ou suspensions orales), princeps et génériques, contenant les principes actifs suivants : acide tolfénamique, carprofène, cimicoxib, firocoxib, kétoprofène, mavacoxib, méloxicam, robenacoxib et pour lesquelles un lien entre le produit et les effets rapportés n'a pas été exclu. Pour trois de ces principes actifs, la commercialisation des médicaments correspondants est intervenue au cours de la période d'étude retenue : 2009 pour le mavacoxib et le robenacoxib et 2011 pour le cimicoxib. Par conséquent, les effets indésirables enregistrés sont survenus au cours d'une période plus courte que les cinq années retenues de façon globale pour l'étude.

### Analyse statistique

Pour l'analyse des résultats, les données relatives aux différents principes actifs ont été réparties en deux groupes, respectivement composés des inhibiteurs sélectifs cox2 (Groupe COXIBS) et des inhibiteurs mixtes ou préférentiels cox2 (Groupe Autres AINS).

Les tests statistiques utilisés pour analyser une possible association entre une manifestation clinique (ou un signe clinique) et les AINS (ou l'un des deux groupes) ont été les tests habituellement recommandés au niveau européen pour la détection de signal en pharmacovigilance [4,5], à savoir le Proportional Reporting Ratio (PRR) [5] et le CHI<sup>2</sup>.

### Résultats globaux

Après exclusion des cas d'ingestion accidentelle ou de surdosage massif, 396 déclarations d'effets indésirables (graves et non graves) pour lesquelles un lien de causalité entre l'AINS administré et les signes cliniques observés a été établi, ont été retenues pour l'analyse globale. Les Coxibs étaient impliqués dans 228 déclarations et les autres familles d'AINS dans 183 déclarations (Tableau 1).

**Tableau 1 : Répartition des déclarations d'effets indésirables selon le type d'AINS**

Type d'AINS	Principes actifs	(Nombre de déclarations)	Nombre de médicaments impliqués dans les 396 déclarations (%)
Coxibs	Cimicoxib	(30)	228 (55%)
	Firocoxib	(83)	
	Mavacoxib	(103)	
	Robenacoxib	(11)	
Autres AINS	Acide tolfénamique	(7)	183 (45%)
	Carprofène	(52)	
	Kétoprofène	(2)	
	Méloxicam	(122)	

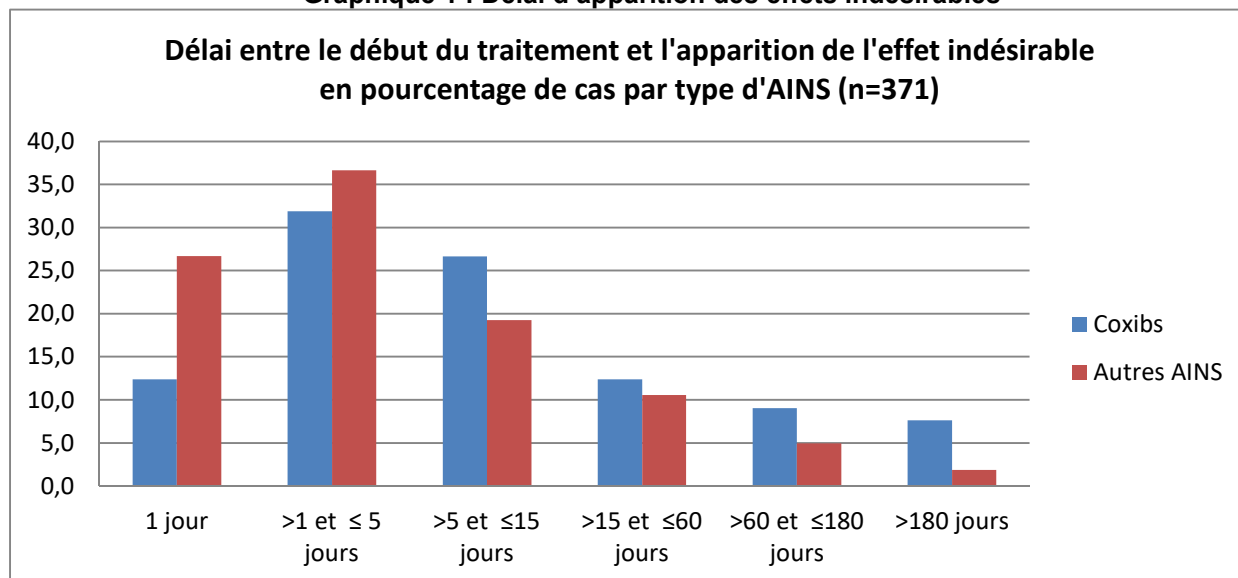
Le lien de causalité (encadré 3) était probable (imputation A) dans 5,85% des cas, il était possible (imputation B) dans 45,85% des cas, inclassable (imputation O) dans 36,58% des cas et non concluant (imputation O1) dans 11,70% des cas. Dans 77% de ces 396 cas, l'AINS était le seul médicament à avoir été administré au chien. Dans les 23% de déclarations restantes, deux médicaments avaient été administrés dans 15% des cas, trois médicaments dans 6% des cas et plus de quatre médicaments dans 2% des cas. Ces 396 cas déclarés ont concerné des effets indésirables survenus sur 406 chiens dont 129 sont morts ou ont dû être euthanasiés. 42,1% des cas ont été considérés comme des cas graves et 57,9% comme des cas non-graves. Cette proportion de cas graves est similaire entre les Coxibs (42,5%) et les autres AINS (41,5%).

L'estimation du nombre de chiens traités pendant cette période avec chaque principe actif a été fournie par les titulaires d'AMM respectifs sur la base de leurs chiffres de ventes pour les différentes présentations de chaque produit et des posologies et durées de traitement validées par l'AMM. L'incidence (rapport entre le nombre d'effets indésirables déclarés et le nombre de chiens traités sur la période considérée) tous AINS confondus est de 0,0042%, soit 1 effet indésirable déclaré tous les 23 563 traitements, ce qui correspond à une fréquence très rare. Selon les familles d'AINS, l'incidence est de 0,020% pour les Coxibs (soit 1 effet indésirable déclaré pour 4911 chiens traités) et de 0,004% pour les Autres AINS (soit 1 effet indésirable déclaré pour 46 801 chiens traités), ce qui correspond respectivement à une fréquence rare et très rare. Il est à noter que dans plus de la moitié des cas déclarés (55%), les effets graves et non graves ont été observés après administration de Coxibs alors que le nombre de chiens traités par cette famille représente 9% du total des chiens traités par les AINS sur la période de l'étude.

Dans 76,1% des cas déclarés (respectivement 71,0% et 82,6% pour les Coxibs et les Autres AINS) pour lesquels l'information était disponible (soit 371 cas), l'effet indésirable s'est produit entre le 1<sup>er</sup> et le 15<sup>ième</sup> jour de traitement et dans 12,4% après 60 jours de traitement (Graphique 1). En cas de décès du chien, celui-ci s'est produit dans 69,4% des cas entre le 1<sup>er</sup> et le 15<sup>ième</sup> jour de traitement. Ces informations sont toutefois à prendre avec précautions, sachant qu'il est probable que les chiens traités sur une courte période ont été beaucoup plus nombreux que les chiens traités sur des périodes longues. La répartition en fonction

du temps d'apparition et des principes actifs est bien entendu pour partie liée à la durée de traitement autorisée par l'AMM qui est généralement plus longue pour les Coxibs.

**Graphique 1 : Délai d'apparition des effets indésirables**



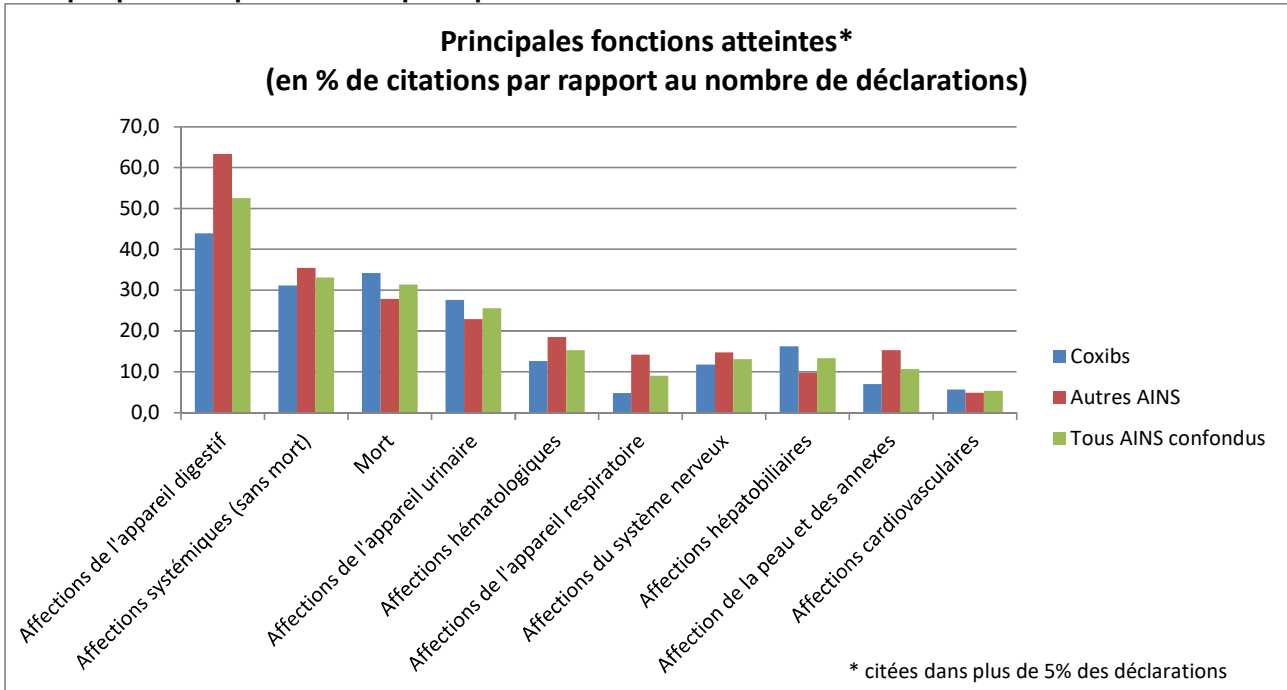
Dans 67,8% des cas déclarés pour lesquels l'âge du chien était indiqué (325 déclarations), le chien avait un âge supérieur à 8 ans, alors que cette tranche d'âge ne représente que 43,6% de la population canine française (Source FACCO – Enquête TNS Sofres). Il est possible que cette surreprésentation soit due pour une part à une fréquence plus élevée de traitement chez ce type d'animaux (arthrose) possiblement associée à une plus forte sensibilité en raison d'affections concomitantes liées à leur âge (insuffisance rénale, troubles hépatiques).

Parmi les 328 cas où la race du chien était précisée, 76 déclarations concernaient des labradors retrievers (23,2%), puis avec 25 déclarations les bergers allemands (7,6%), les rottweilers avec 19 déclarations (5,8%). Il est difficile de tirer une conclusion quant à une éventuelle prédisposition raciale aux effets indésirables causés par les AINS car les animaux les plus souvent cités sont également ceux dont les populations sont les plus nombreuses et/ou celles réputées pour souffrir de troubles musculo-squelettiques.

Le profil clinique global observé dans cette étude est conforme au profil pharmaco-toxicologique connu des AINS (Graphique 2). Les principaux effets indésirables rapportés ont pour siège l'appareil digestif cité dans 52,5% des déclarations, puis l'appareil urinaire dans 25,5% des déclarations, le système hématopoïétique dans 15,2% des déclarations, le foie dans 14,1% des déclarations et les affections neurologiques dans 13,4% des déclarations. Les effets indésirables urinaires, hématologiques et hépatobiliaires sont rapportés pour les AINS de façon proportionnellement et significativement plus grande (PRR  $\geq 2$ ,  $\text{Chi}^2 \geq 4$ ) que ces mêmes effets pour l'ensemble des autres médicaments chimiques rapportés dans la base française de pharmacovigilance. Les effets indésirables digestifs sont des effets bien connus pour de très nombreuses autres classes thérapeutiques, ils n'apparaissent pas, tout comme les effets neurologiques, être significativement plus fréquents avec les AINS.

Dans 34,1% des déclarations des effets systémiques (anorexie, hyperthermie, léthargie, polydipsie, décubitus, œdèmes...) ont également été décrits. Ces atteintes de l'état général peuvent résulter des effets indésirables localisés aux différents appareils mais peuvent également être les seules manifestations observées. Enfin, dans 29,5% des déclarations la mort ou l'euthanasie des animaux a été rapportée.

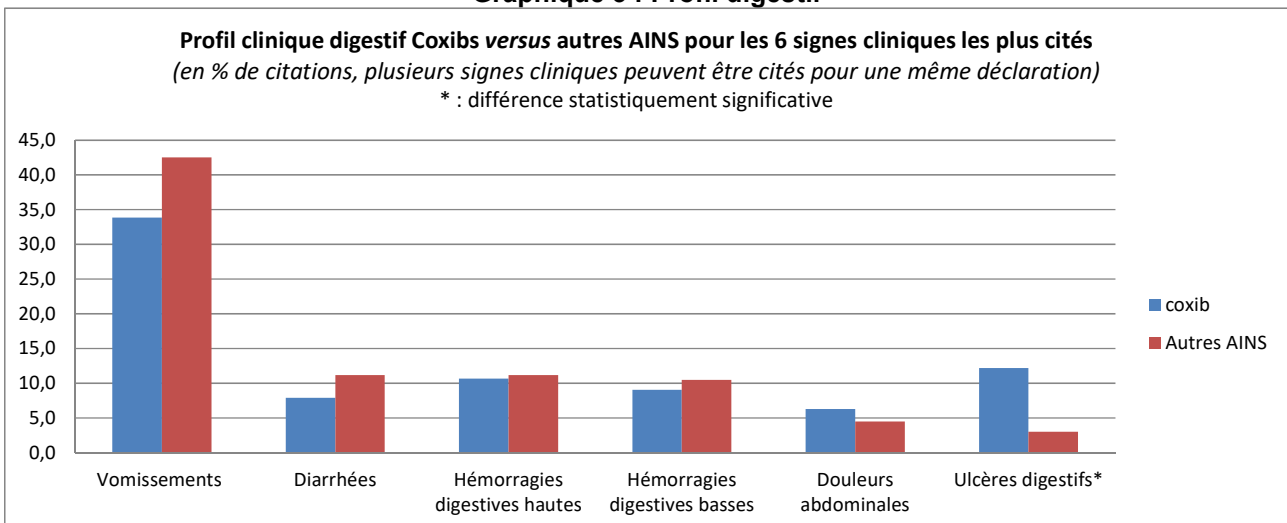
**Graphique 2 : Répartition des principales fonctions atteintes dans l'ensemble des 396 déclarations**



### Résultats par fonction biologique

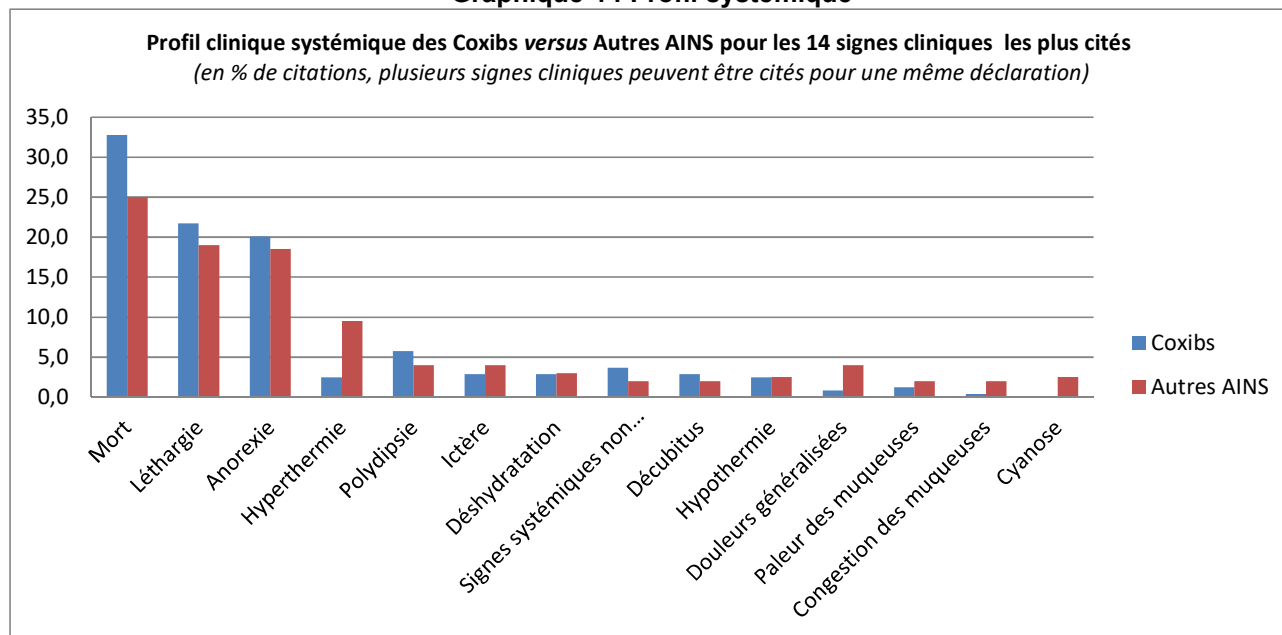
Parmi les effets indésirables rapportés dans les 396 déclarations, ceux qui siègent au niveau de l'appareil digestif ont été rapportés dans plus de la moitié (52,5%) de l'ensemble des cas (Graphique 3). C'est la première localisation des effets indésirables constatée pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens, qu'ils appartiennent à la famille des Coxibs ou non. Toutefois, ces effets indésirables digestifs ont été cités dans 43,9% des déclarations pour les Coxibs et dans 63,4% des déclarations pour les Autres AINS, ce qui semble confirmer l'hypothèse d'une meilleure tolérance digestive globale pour les AINS sélectifs cox2 par rapport aux inhibiteurs mixtes et préférentiels cox2. Mais, la fréquence des principaux signes cliniques digestifs et leur gravité potentielle diffèrent d'un groupe à l'autre. Les vomissements et les diarrhées sont les effets digestifs les plus fréquemment rapportés pour les autres AINS (respectivement 42,5% et 11,2% de citations) comme pour les coxibs (respectivement 33,9% et 7,9%), la différence entre les 2 groupes n'est pas significative. Viennent ensuite les hémorragies digestives hautes ou basses et les douleurs abdominales qui ont des fréquences de citations (environ 10%) assez similaires dans les 2 groupes. Enfin, il est à noter une fréquence de citations des ulcères digestifs plus importante pour les coxibs (12,2%) que pour les autres AINS (3,0%). Cette fréquence des citations d'ulcères digestifs pour les coxibs est par ailleurs proportionnellement et significativement plus grande (PRR  $\geq 2$ ,  $\text{Chi}^2 \geq 4$ ) que celle observée pour les autres AINS.

**Graphique 3 : Profil digestif**



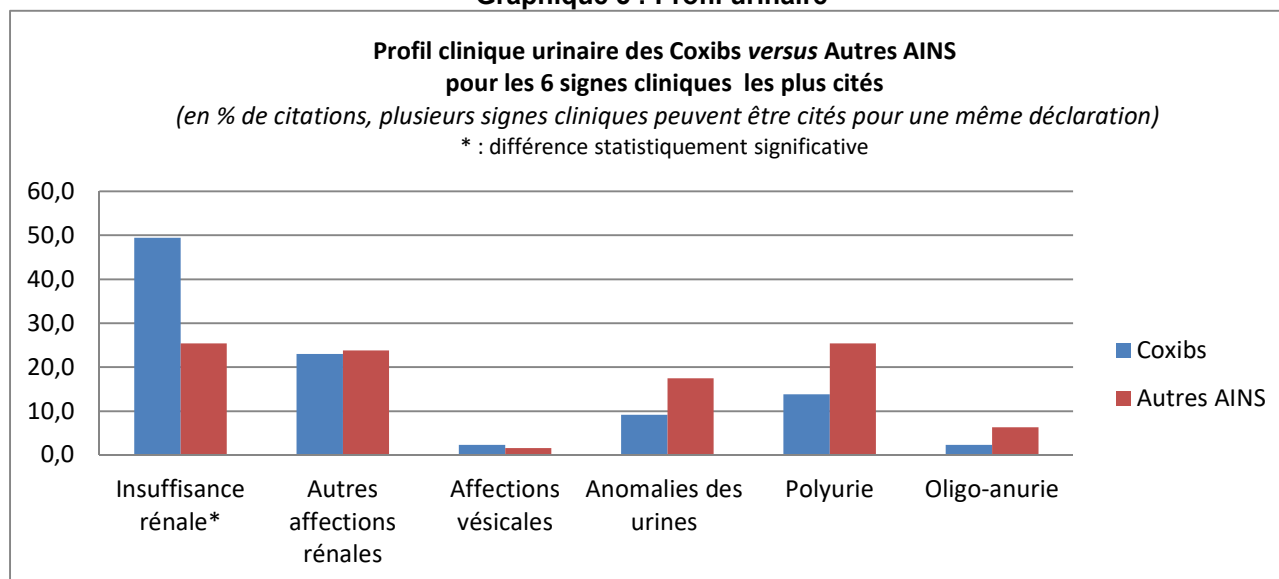
Les effets indésirables qui portent sur l'état général sont cités dans 34,1% des déclarations (Graphique 4). Il s'agit principalement, par ordre décroissant, de léthargie (20,5%), d'anorexie (19,4%), puis dans une moindre mesure d'hyperthermie (5,6%), de polydipsie (5,0%) et d'ictère (3,4%). D'autres signes cliniques tels que déshydratation, décubitus, hypothermie, douleurs généralisées, pâleur de muqueuses, cyanose, sont rapportés dans moins de 3% des déclarations. Cités dans environ 20% des déclarations aussi bien pour les Coxibs que les Autres AINS, les deux premiers signes cliniques généraux (anorexie, léthargie) sont peu spécifiques et généralement peu graves mais ils doivent toutefois retenir l'attention car ils peuvent être le signe précoce d'une intolérance au traitement. En effet, 42% des cas de chiens ayant présenté une anorexie et/ou une léthargie ont connu une issue fatale, alors que sur l'ensemble des déclarations la mort concerne 29,5% des cas.

**Graphique 4 : Profil systémique**



Enfin, les effets indésirables siégeant au niveau de l'appareil urinaire sont cités dans environ 25,5% des 396 déclarations tous AINS confondus (Graphique 5). Les effets rapportés dans ces déclarations concernent plus particulièrement le rein avec en premier lieu l'insuffisance rénale (39,3%), puis les autres affections rénales (23,3%). Sont également décrits des troubles de la diurèse avec soit de la polyurie, soit à l'opposé de l'oligo-anurie, rapportées dans respectivement 18,7% et 4,0% des déclarations. Si la fréquence globale de citations des effets sur l'appareil urinaire est relativement similaire pour les Coxibs et les Autres AINS avec respectivement 27,6% et 22,9% de citations, on note cependant une disparité dans la répartition des signes cliniques urinaires selon la sélectivité cox2 avec notamment une fréquence de citations des insuffisances rénales plus importante pour les coxibs (49,4%) que pour les autres AINS (25,4%). Cette fréquence des citations d'insuffisance rénale pour les coxibs est par ailleurs proportionnellement et significativement plus grande ( $PRR \geq 2$ ,  $Chi^2 \geq 4$ ) que celle observée pour les autres AINS. Pour les autres signes, les différences ne sont pas significatives.

**Graphique 5 : Profil urinaire**



### Discussion et conclusion

Bien qu'ayant porté sur une période de 5 années afin d'obtenir un échantillon le plus représentatif possible tout en tenant compte des évolutions de disponibilité sur le marché (certains produits anciens ont pu voir leur part de marché reculer à la faveur de médicaments arrivés sur le marché au cours de la période retenue pour l'étude), ce type d'étude rétrospective souffre inévitablement d'un certain nombre de biais ou de limites dont il faut avoir conscience lors de l'interprétation des résultats. En effet, les 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.

De même, il y a lieu de prendre en compte avec précaution les incidences observées (calculées sur la base des durées de traitement de l'AMM) et d'effectuer avec prudence toute comparaison des familles d'AINS entre-elles. En effet, les durées de traitement réellement prescrites sur le terrain pour les différents médicaments ne sont pas connues ; elles sont vraisemblablement en moyenne plus longues pour certaines molécules que la durée préconisée dans le RCP. Inversement pour certaines autres, pour lesquelles la durée maximale de traitement a été retenue pour le calcul du nombre de chiens traités (scénario le plus défavorable), il est possible qu'en moyenne les durées de traitement soient plus courtes et que par conséquent, plus de chiens aient été traités avec la quantité de produit commercialisée. Enfin, un lien de causalité relativement fort (imputations A et B) n'est établi que dans 51,7% des cas et pour près de la moitié des cas les éléments présents dans la déclaration n'ont pas permis de déterminer un rôle clair du médicament.

Les résultats pris dans leur ensemble ne permettent pas de montrer une influence de la durée de traitement sur la survenue des effets secondaires ou sur leur gravité. Dans 52,6% des cas déclarés, l'effet indésirable s'est produit avant le cinquième jour de traitement et ces cas sont à l'origine de 50,1% des morts enregistrées. A l'opposé, les cas survenus après plus de 60 jours de traitement représentent 12,4% du total des cas et 16,7% du total des cas mortels.

Une influence de l'âge des chiens peut être observée. En effet, les déclarations concernant des chiens âgés de plus de 8 ans sont plus nombreuses que celles impliquant des animaux jeunes. Cela est probablement dû à la fois à des motifs de traitement plus nombreux chez les chiens vieillissants (prise en charge de l'arthrose) mais aussi à une sensibilité plus grande des animaux âgés (pathologies associées).

Enfin, les résultats de cette étude sont conformes - quant à la localisation des effets indésirables observés - aux effets connus des AINS, avec un tropisme particulier en premier lieu pour l'appareil digestif, puis pour le rein. Des variations de fréquence et de gravité peuvent être observées en fonction des molécules. Les cox-2 sélectifs (coxibs) sont réputés présenter moins d'effets indésirables que les cox-2 préférentiels, mais on ne retrouve pas cette tendance dans les résultats de cette étude. En effet, plus de la moitié des cas déclarés ont été observés après administration de coxibs, alors que les chiens traités avec un coxib représenteraient moins de 10% des chiens traités avec un AINS, de plus les ulcères digestifs et les insuffisances rénales ont été plus fréquemment rapportés lors de traitement avec les Coxibs qu'avec les autres AINS. Un effet de la durée de traitement pour expliquer les ulcères et les insuffisances rénales ne peut pas être exclu si on considère la durée validée par l'AMM qui est généralement plus longue pour les coxibs. De plus, ces produits étant récents un biais de surdéclaration ne peut être totalement écarté. Rappelons que la comparaison entre coxibs et autres AINS dans cette étude a porté sur ce qui a été déclaré spontanément,



non sur ce qui est effectivement survenu sur le terrain. Seul un recueil systématique des effets indésirables dans le cadre d'un essai clinique, permettrait d'éviter les biais liés à cette déclaration spontanée. Les résultats de cette étude, globalement conformes aux effets indésirables décrits dans les RCP des différents AINS, rappellent que ces médicaments, s'ils présentent incontestablement un intérêt dans la prise en charge de la douleur arthrosique, doivent être utilisés de façon raisonnée compte tenu de leurs effets indésirables potentiellement graves et cela quelle que soit leur sélectivité sur les cyclo oxygénases. Pour réduire les risques d'effets indésirables, il est important d'identifier les animaux pouvant présenter une sensibilité particulière grâce à une anamnèse et un examen clinique complet avant tout traitement afin de choisir, sur la base des informations disponibles dans le RCP, le médicament le plus approprié, d'ajuster le programme thérapeutique et d'assurer un suivi adapté à chaque cas. L'implication du propriétaire dans le suivi de l'animal doit également être recherchée, notamment en l'informant des signes cliniques qui nécessitent l'arrêt du traitement ou une consultation chez le vétérinaire.

**Conflit d'intérêt** : Aucun

### Remerciements

Je tiens à remercier vivement D. Barbot<sup>1</sup>, E. Begon<sup>1</sup>, C. Colmar<sup>1</sup>, M. Laurentie<sup>2</sup>, G. Voisin<sup>1</sup> et C. Sallard<sup>1</sup> pour leur contribution active à ce travail, notamment pour l'aide apportée à l'exploitation des données, à l'analyse statistique et pour leur relecture attentive.

1 : Anses-ANMV

2 : Anses-Laboratoire de Fougères

### Bibliographie

1. Autefage A, Gosselin J. *Efficacy and safety of the long-term oral administration of carprofen in the treatment of osteo-arthritis in dogs*. Rev Med Vet. 2007 ; 158(3): 119-127
2. Autefage A, Palissier M, Asimus E, Pepin-Richard C. *Long-term efficacy and safety of firocoxib in the treatment of dogs with osteoarthritis*. Vet Rec. 2011; 168(23): 617
3. Bouvy B., *Traitement court terme et intermittent vs Traitement durable et continu : quels risques pour l'animal ?* PratiqueVet. 2010; 45: 462-464
4. EMA, Guideline on the use of statistical detection methods in the Eudravigilance data analysis system. 2008 (ref. EMEA/106464/2006 rev.1)  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/11/W\\_C500011434.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/W_C500011434.pdf)
5. Evans S et al. *Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports*. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2001 Oct-Nov; 10(6):483-6.
6. Innes J F, Clayton J, Lascelles B D X. *Review of safety and efficacy of long-term NSAID use in the treatment of canine osteoarthritis*. Vet Rec. 2010; 166(8): 226-230
7. Walton M B, Cowderoy E C, Wustefeld-Janssens B, Lascelles B D X, Innes J F. (2014) *Mavacoxib and meloxicam for canine osteoarthritis: a randomized clinical comparator trial*. Vet Rec. 2014; 10.1136/vr.102435

### Encadré 1 : Comment déclarer les suspicions d'événements indésirables ?

La déclaration des événements observés peut se faire :

- Directement par internet grâce à la télédéclaration : <http://www.ansespro.fr/notificationMV/>
- A l'aide de formulaires de déclaration qui, une fois complétés, doivent être adressés par courrier, fax, courriel à l'Anses-ANMV ou au centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon (CPVL).

Ces formulaires sont téléchargeables sur le site de l'Anses (<http://www.anses.fr/>) dans la rubrique « médicament vétérinaire » ou obtenus auprès de l'Anses-ANMV ou du CPVL (centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon).

Un conseil préalable peut également être obtenu 24h/24h auprès du CPVL par contact téléphonique.

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



## Encadré 2 : Que sont les effets graves et les effets inattendus chez l'animal ?

### Cas grave :

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

### Cas inattendu :

Lorsqu'il survient chez l'animal, un effet indésirable inattendu est un 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 3 : La 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 :

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

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

- \* il doit y avoir une raisonnable correspondance dans le temps entre l'administration du médicament vétérinaire, la survenue et la durée des effets rapportés.
- \* la description des éléments cliniques doit être cohérente, ou du moins plausible, compte-tenu du profil pharmacologique et toxicologique connu du médicament.
- \* il ne doit y avoir aucune autre cause possible et un tant soit peu pertinente susceptible d'expliquer le cas (si une ou plusieurs sont néanmoins suggérées, sont-elles valides ? Quelle est leur degré de certitude ?). L'évaluation doit notamment prendre en compte 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 ».

**Pour une inclusion dans la catégorie « O1 » (Non-concluant),** tous les cas où un lien avec le médicament ne peut être écarté mais où d'autres facteurs empêchent de conclure.

**Pour une inclusion dans la catégorie « O » (Non-classable),** tous les cas où des données fiables concernant l'effet indésirable sont indisponibles ou insuffisantes pour évaluer l'imputabilité.

**Pour une inclusion dans la catégorie « N » (Improbable),** 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.