



HAL
open science

Traitement des dermatites allergiques et effets indésirables: bilan rétrospectif sur 5 ans

Corinne Piquemal, Elisabeth Begon, Flore Demay, Sylviane Laurentie

► **To cite this version:**

Corinne Piquemal, Elisabeth Begon, Flore Demay, Sylviane Laurentie. Traitement des dermatites allergiques et effets indésirables: bilan rétrospectif sur 5 ans. *Le Point Vétérinaire (Éd. Expert rural)*, 2022, 425-426, pp.38-47. anses-03858184

HAL Id: anses-03858184

<https://anses.hal.science/anses-03858184v1>

Submitted on 25 Nov 2022

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.

Traitements des dermatites allergiques canines et félines et effets secondaires déclarés : bilan rétrospectif sur 5 ans

Corinne Piquemal¹

Elisabeth Bégon¹

Flore Demay¹

Sylviane Laurentie¹

1 : Anses-ANMV- Département Inspection, Surveillance du Marché et Pharmacovigilance- CS 70611 - 35306 FOUGERES Cedex

MOTS CLES : pharmacovigilance, dermatite allergique, lokivetmab, ciclosporine, oclacitinib

RESUME :

Afin de mieux appréhender les événements indésirables relatifs aux médicaments utilisés dans le cadre du traitement des dermatites allergiques chez le chien et le chat, une étude rétrospective portant sur les principales familles de substances actuellement recommandées (lokivetmab, oclacitinib, glucocorticoïdes, ciclosporine) a été réalisée à partir des cas déclarés en France sur une période de 5 ans.

L'analyse des profils d'effets indésirables obtenus à l'issue de cette étude a permis de mettre en évidence certaines tendances. Des symptômes généraux et digestifs sont dans l'ensemble régulièrement rapportés que ce soit pour le lokivetmab, l'oclacitinib, ou la ciclosporine. Des symptômes neurologiques sont également mentionnés. Pour ce qui est des délais d'apparition, la majeure partie des effets indésirables sont décrits dans les 15 premiers jours de traitement (lokivetmab, oclacitinib), voire dans les 5 premiers jours (ciclosporine chez les chats), mais certains peuvent apparaître plus de 6 mois après la première administration du médicament. Les effets indésirables sont globalement rares et en majorité sans caractère de gravité. Malgré tout, certaines spécificités pour chaque molécule sont ressorties et les effets indésirables graves demeurent possibles. L'usage de ces médicaments doit donc être associé à une surveillance régulière de l'animal traité.

Les données de cette étude visent à informer les praticiens des effets indésirables régulièrement rapportés suite à l'administration de médicaments aujourd'hui couramment utilisés pour le traitement des allergies canines et félines, et à permettre au prescripteur de choisir le traitement le plus adapté.

INTRODUCTION

La dermatite allergique (englobant allergie aux piqûres de puces, allergies alimentaires et atopie) constitue une maladie chronique, caractérisée par du prurit, et pouvant fortement altérer le confort de vie de l'animal. Des traitements permettent de stabiliser l'expression clinique de cette affection,

touchant aussi bien les chiens que les chats. Actuellement, le lokivetmab, l'ocloclacitinib, la ciclosporine, et enfin les glucocorticoïdes, sont principalement prescrits dans ce cadre. Cependant, comme pour tous les médicaments, leur usage peut être associé à l'apparition d'effets indésirables dont la gravité est variable. Il est donc fondamental de prendre en compte à chaque instant la balance bénéfico-risque de ces produits pour l'individu traité.

L'objectif de cette étude rétrospective menée sur 5 ans est de faire une synthèse des effets indésirables après utilisation des différentes substances classiquement prescrites dans la gestion des dermatites allergiques, et d'apporter une aide dans le choix raisonné et le suivi du traitement, afin de les adapter au mieux au profil de l'animal ciblé.

MATERIELS ET METHODES

L'analyse a porté sur l'ensemble des cas graves et non graves [Encadré 1] survenus en France chez le chien et le chat, sur une période de 5 ans (1er janvier 2016 au 31 décembre 2020) et enregistrés dans la base nationale de l'Anses-ANMV. Seules les déclarations de pharmacovigilance répondant aux critères suivants ont été incluses:

- Effet indésirable faisant suite à l'utilisation d'un médicament ayant une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour le traitement des dermatites allergiques chez le chien et/ou le chat,
- Si le médicament a plusieurs indications dans son AMM, déclarations ayant trait à un événement survenu dans le cadre de l'indication dermatite allergique,
- Lien de causalité entre le médicament et l'effet indésirable non exclu (Imputation A, B, ou O1/O selon la classification ABON [Encadré 2]).

Selon ces critères, les médicaments (princeps et génériques) contenant le lokivetmab, l'ocloclacitinib, la ciclosporine ou des glucocorticoïdes (administration par voie générale ou topique) et pour lesquels au moins une déclaration répondant aux critères de l'étude a été reçue ont été sélectionnés [Tableau 1]. Le lokivetmab ayant été commercialisé courant 2017, les effets indésirables enregistrés sont donc survenus au cours d'une période plus courte que celle de l'étude.

TABLEAU 1 : LISTE DES SPECIALITES INCLUSES DANS L'ETUDE

SPECIALITES MEDICAMENTEUSES INCLUSES	ESPECES CIBLES	FORME PHARMACEUTIQUE	DATE D'AMM
LOKIVETMAB			
CYTOPOINT	Chien	Solution injectable	2017
OCLACITINIB			
APOQUEL	Chien	Comprimés pelliculés	2013
CICLOSPORINE			
ATOPICA 25 MG, 50 MG, 100 MG	Chien	Capsule molle	2002
ATOPICA 100 MG/ML	Chien, chat	Solution buvable	2011
CYCLAVANCE 100 MG/ML SOLUTION BUVABLE	Chien, chat	Solution buvable	2014
MODULIS	Chien	Solution buvable	2014
SPORIMUNE	Chien, chat	Solution buvable	2014
GLUCOCORTICOIDES PAR VOIE GENERALE			
DERMIPRED 5 COMPRIMES SECABLES POUR CHIENS ET CHATS (Prednisolone)	Chien, chat	Comprimés	2005
DERMIPRED 10 MG/20 MG COMPRIMES POUR CHIENS (Prednisolone)	Chien	Comprimés	2016
MEGASOLONE 5 (Prednisolone)	Chien, chat	Comprimés	1989
MEGASOLONE 20 (Prednisolone)	Chien	Comprimés	1995
PREDNISOLONE CEVA 5 MG COMPRIMES POUR CHIENS (Prednisolone)	Chien	Comprimés	2016
PREDNISOLONE CEVA 10 (Prednisolone)	Chien	Comprimés	1991
PREDNISOLONE CEVA 20 (Prednisolone)	Chien	Comprimés	2004
PREDNICORTONE 5 MG / 20 MG (Prednisolone)	Chien, chat	Comprimés	2015
DEMETHYL (Méthylprednisolone)	Chien, chat	Suspension injectable	1992
DEPOMEDROL (Méthylprednisolone)	Chien, chat, cheval	Suspension injectable	1992
VETACORTYL (Méthylprednisolone)	Chien, chat	Suspension injectable	1983
DERMOCORTICOIDES (ACEPONATE D'HYDROCORTISONE)			
CORTAVANCE	Chien	Solution pour pulvérisation cutanée	2007

Pour chaque cas retenu, les données relatives aux animaux affectés (race, sexe, âge), aux traitements mis en place (molécules, posologies), ainsi qu'aux effets indésirables rapportés (aspects chronologiques, cliniques, évolution) ont été analysés.

La dermatite allergique étant une entité complexe impliquant de nombreux facteurs, de multiples thérapies sont actuellement proposées sur le marché. Dans cette étude, nous n'avons pas traité de l'usage des APSA (Allergènes Préparés Pour un Seul Animal), des antihistaminiques, des copolymères d'acide gras, et des traitements hygiéniques. Les antiparasitaires, qui ont aussi pour certains une indication dans la gestion des dermatites allergiques, ont été également exclus.

L'estimation du nombre d'animaux traités pendant la période d'étude 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 dans l'AMM. L'incidence estimée (rapport entre le nombre d'effets indésirables déclarés et le nombre d'animaux traités sur la période considérée) des effets indésirables chez les animaux traités pour une dermatite allergique en France, n'a été calculée que pour le lokivetmab et l'oclitinib. En effet, les deux autres classes de médicaments (corticoïdes et ciclosporine), n'ont pas comme unique indication le traitement de dermatites allergiques. Il est donc impossible de déterminer quelle proportion de ces médicaments est utilisée sur le terrain pour le traitement de dermatites allergiques.

Enfin, les principales caractéristiques générales des populations canines et félines françaises ont été déterminées grâce aux données transmises par l'institut de sondage KANTAR pour l'année 2020, permettant d'établir des chiffres de référence. Des tests statistiques (χ^2) ont ainsi pu être réalisés.

RESULTATS

Déclarations retenues

Parmi les déclarations reçues par l'Anses-ANMV, 403 cas ont été retenus chez le chien et 109 chez le chat [Figure 1].

FIGURE 1 : NOMBRE DE CAS RETENUS PAR CLASSE DE MOLECULES CHEZ LE CHIEN ET CHEZ LE CHAT

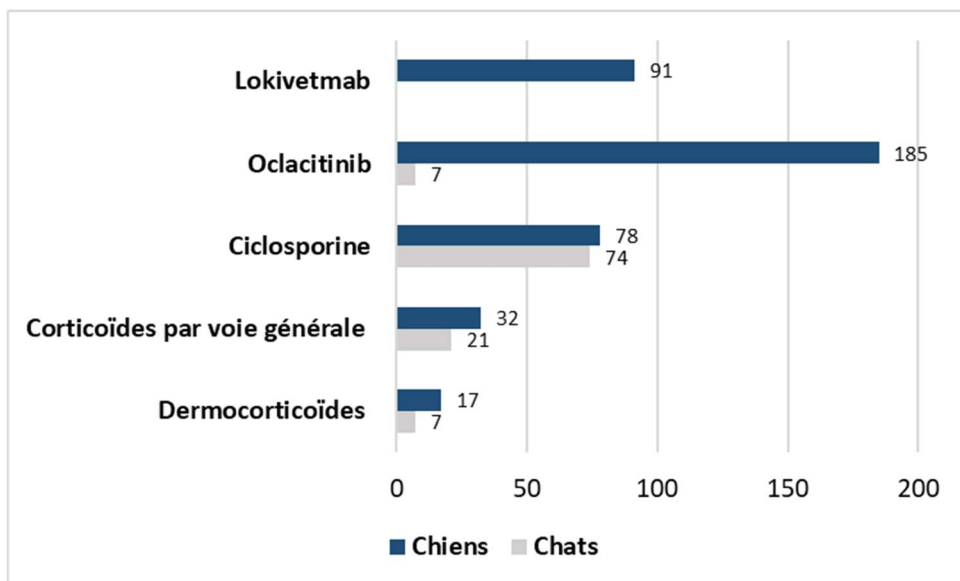
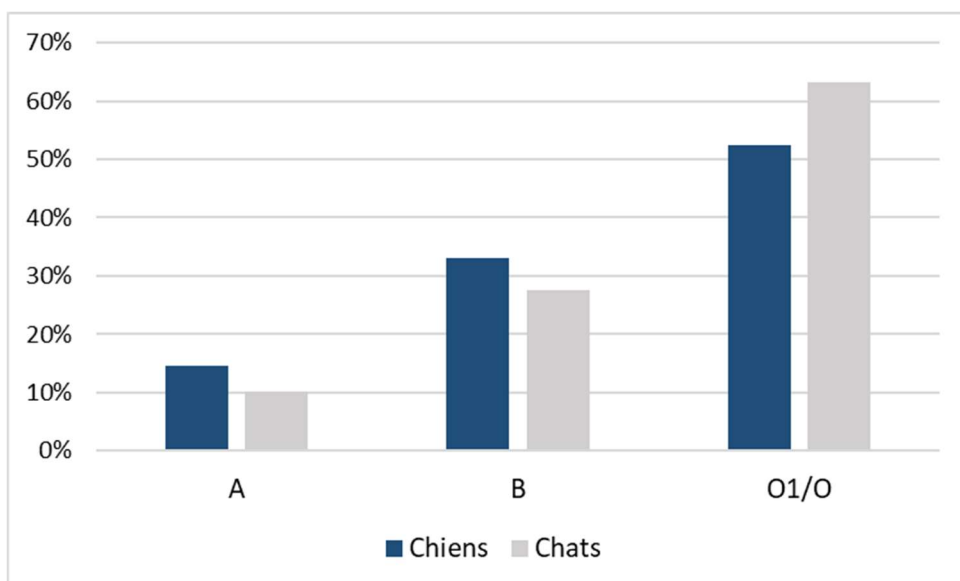


FIGURE 2 : REPARTITION DES CAS CHEZ LES CHIENS ET LES CHATS EN FONCTION DE LEUR IMPUTATION



Environ 27% des cas rapportés chez le chien étaient graves, alors que 41% l'étaient chez le chat. Le lien de causalité s'est révélé non classable ou non concluant (imputation O1 et O) dans 52% des cas chez le chien et 62% chez le chat [Figure 2]. Par ailleurs, une proportion non négligeable des déclarations impliquait plusieurs molécules (31% des cas canins et 40% des cas félines). Les antiparasitaires se sont avérés être régulièrement rapportés comme traitement concomitant (34 cas canins, 19 cas félines).

Caractéristiques des populations canines et félines étudiées

Parmi les 403 déclarations enregistrées chez les chiens, la race la plus citée est le Bouledogue Français (11,7% des déclarations). Viennent ensuite : le West Highland White Terrier (WHWT, 7,4%), le Jack Russel Terrier (4,5%), le Yorkshire Terrier (4,2%), le Labrador Retriever (3,7%), le Bouledogue Anglais (2,7%), le Berger Allemand (2,7%), le Boxer (2,5%), le Border Collie (1,7%), le Shih Tzu (1,7%), l'American Staffordshire Terrier (1,5%), le Bichon frisé (1,5%), et le Bull Terrier (1,5%).

Une surreprésentation significative des races Bouledogue Français (value<0,001) et Boxer (p-value<0,001) est observée. Même si les critères permettant de réaliser un test du Chi² n'étaient pas remplis, une tendance à la surreprésentation semble également se dessiner pour les races WHWT (citée dans 30 déclarations), Bouledogues Anglais et Bull Terriers.

Chez les chats, 91% des individus étant déclarés comme de race Européenne ou issus de croisements, ce critère n'a pas été analysé.

En ce qui concerne l'âge, l'analyse statistique a mis en évidence une surreprésentation significative des chiens âgés de 4 à 7 ans (p-value<0,002) et de plus de 11 ans (p-value<0,01) par rapport à la population de référence. En ce qui concerne les félines, les individus âgés de 8 à 11 ans sont surreprésentés (p-value<0,05).

Pour ce qui est de l'influence du sexe, aucune tendance notable n'a été mise en évidence chez les chiens. En revanche, une surreprésentation significative des femelles a été observée chez les chats (p-value<0,05).

Profil et fréquence des évènements indésirables

Le profil des effets indésirables pour chaque spécialité étudiée (Figure 3), leur fréquence chez le chien et le chat ainsi que le délai entre la première administration du médicament et l'apparition de l'effet indésirable (Figure 4) ont été étudiés. Ces données ne sont pas présentées dans cette partie pour les dermocorticoïdes, l'oclocitinib utilisé hors AMM chez le chat (faible nombre de cas), et les glucocorticoïdes oraux et injectables (faible nombre de cas, polythérapies fréquentes et biais probables dans les déclarations), mais sont évoquées dans la discussion. Notons qu'une déclaration de pharmacovigilance peut citer conjointement plusieurs effets indésirables.

FIGURE 3 : PROFIL ET FREQUENCE DES PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

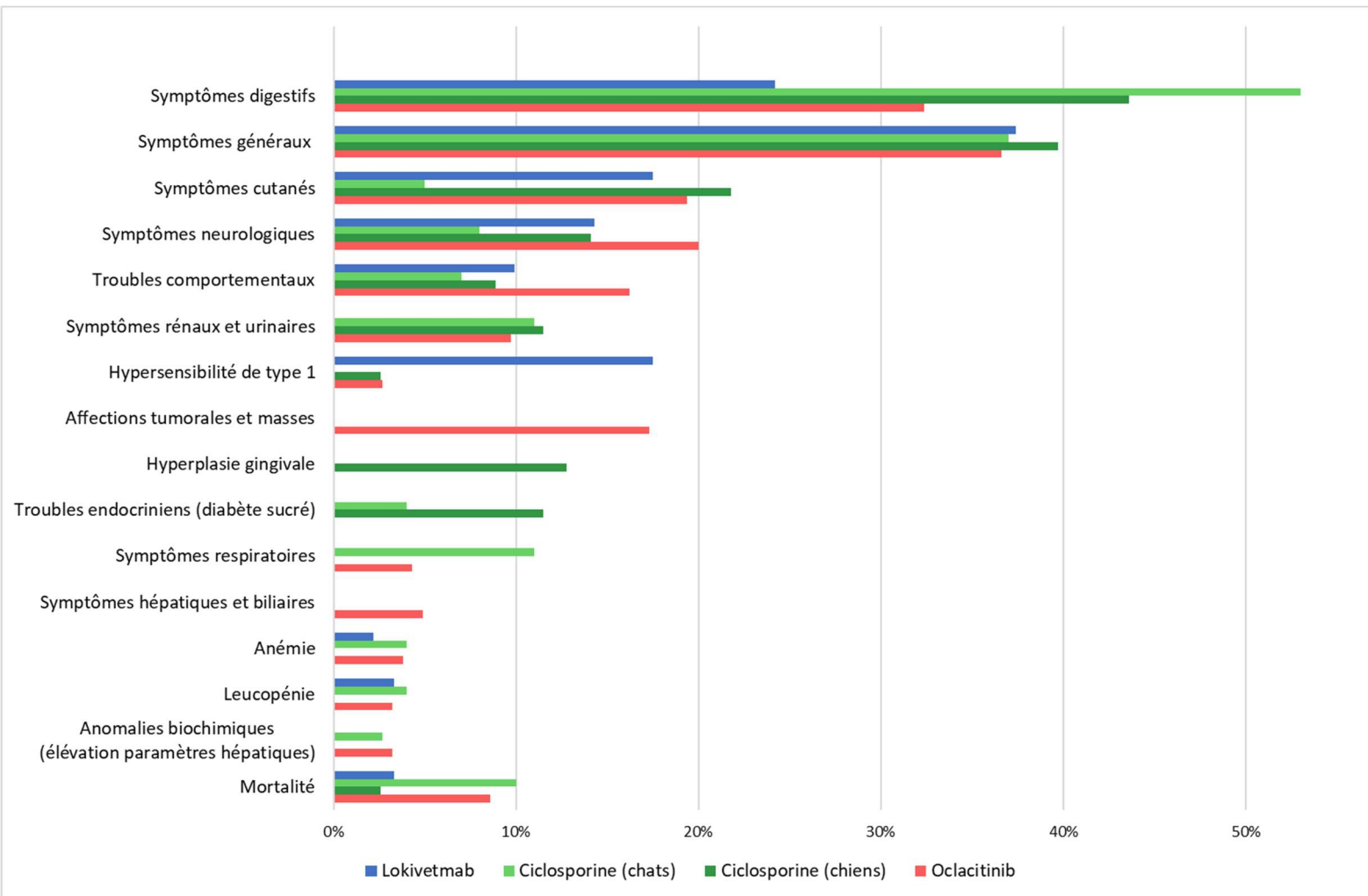
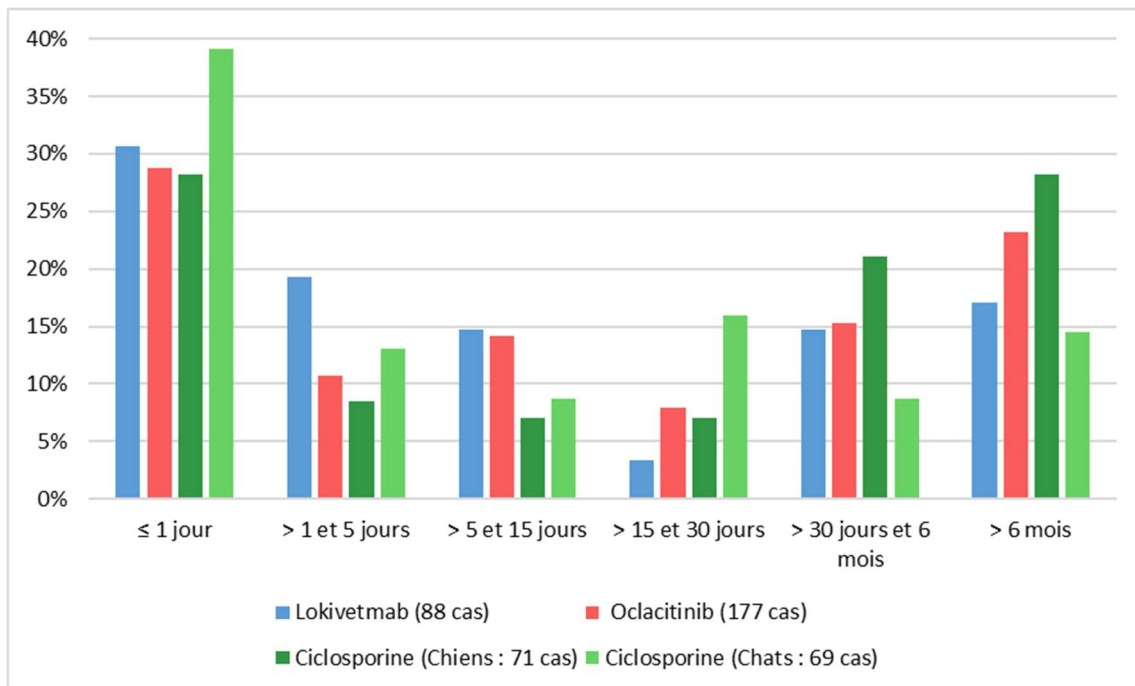


FIGURE 4 : DELAI ENTRE LA PREMIERE ADMINISTRATION DU MEDICAMENT ET L'APPARITION DE L'EFFET INDESIRABLE CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT



LOKIVETMAB

Un total de 91 déclarations chez le chien a été répertorié et analysé, dont 24% ont été jugées graves. Dans 42% des cas, le rôle du médicament a été jugé possible ou probable. Un usage concomitant d'autres médicaments a été constaté dans 22% des déclarations. Près de 18% des cas rapportés concernaient des réactions d'hypersensibilité [Figure 3]. Ces cas se caractérisaient principalement par des symptômes cutanés (urticaire, œdème de la face, prurit) apparaissant dans les 48h suivant l'injection ou par des symptômes digestifs (vomissements, diarrhée) apparaissant dans les minutes à quelques heures suivantes. En dehors de ces cas d'hypersensibilité, 37% des déclarations ont évoqué des troubles généraux. Il s'agissait cependant de signes peu spécifiques (léthargie, anorexie), qui étaient souvent associés à d'autres symptômes. Les autres effets indésirables rapportés ont été des troubles digestifs (vomissements et diarrhée, hors contexte d'hypersensibilité clairement identifié) cités dans 24% des déclarations, des désordres cutanés (dermatite, urticaire, alopecie, prurit) dans 18% des cas, des atteintes neurologiques (tremblements, ataxie et convulsions) dans 14% des cas et enfin des troubles comportementaux (changements comportementaux, agressivité) dans 10% des cas. Trois déclarations (3% des cas) ont eu une issue fatale, mais le lien de causalité avec le médicament n'a pas été confirmé.

Le délai d'apparition des effets indésirables suivant la dernière injection de lokivetmab, a été inférieur à 5 jours dans la majorité des cas (56%). C'est dans ce laps de temps que sont survenus 43% des cas graves. Des effets indésirables sont également apparus de façon retardée : plus d'un mois après l'initiation du traitement (31%), et jusqu'à plus de 6 mois après l'initiation du traitement (16%) [Figure 4]. Dans la grande majorité (75%) de ces cas « tardifs » (rapportés plus d'un mois après l'initiation) le lien de causalité avec les injections de lokivetmab reste non conclusif. Ces cas se sont avérés être polymorphes (hypersensibilité, troubles hépatiques, lymphome, masse au point d'injection, AHMI, cystites, troubles digestifs, pyomètre, diabète, ...) ne révélant aucune tendance majeure pouvant suggérer l'apparition d'effets indésirables spécifiques suite à un usage à moyen ou long terme.

L'incidence des effets indésirables suite à l'administration de lokivetmab en France entre 2017 et 2020 a été estimée à 0,08% (1 effet indésirable déclaré pour 1325 chiens traités).

OCLACITINIB

Parmi les déclarations incluses dans l'étude, 185 concernent des chiens et 7 des chats (usage hors AMM). Les cas félins se sont révélés être particulièrement polymorphes, et le lien entre l'administration du médicament et les effets indésirables mentionnés est resté, dans l'ensemble, non conclusif.

Parmi les 185 déclarations répertoriées chez le chien, 46% des effets indésirables ont été jugés graves. Dans près de la moitié des cas, le rôle de l'oclacitinib a été jugé possible ou probable. Un usage concomitant d'autres médicaments a été constaté dans 31% des déclarations. Dans 37% des cas [Figure 3], des symptômes généraux ont été décrits avec notamment de la léthargie (18%) et de l'anorexie (13%). Les signes digestifs ont également été particulièrement rapportés, avec des vomissements mentionnés dans 18% des cas, et de la diarrhée dans 10% des cas. Dans 19% des déclarations, des symptômes cutanés de type infection, dermatites ou prurit, ont été décrits (dont 1 cas de démodécie). Dans 20% des cas, une atteinte neurologique a été évoquée (tremblements, ataxie, convulsions). Dans 12 de ces cas (32%), un antiparasitaire externe ou interne avait été concomitamment administré. Trente cas faisant état de troubles comportementaux (soit 16%) sont également à noter évoquant de l'agressivité (11%), de l'hyperactivité (11%) et de l'anxiété chez l'animal traité. Dans la majorité des cas, ces modifications comportementales ont été rapportées dans les 15 premiers jours de traitement. Dans 57% de ces cas, le rôle du médicament a été jugé possible ou probable. Au total, 17% des déclarations ont évoqué la constatation de masses ou tumeurs suite à l'administration d'oclacitinib. Dans 12 cas (7% des déclarations), des masses cutanées de natures histologiques non précisées sont apparues. Parmi les déclarations évoquant un diagnostic établi de tumeur, 5 cas de lymphome, 3 cas d'histiocytome, 3 cas de papillomes, et 9 cas de tumeurs touchant divers appareils ont été décrits.

Par ailleurs, 16 cas (9%) ont eu une issue fatale. Dans 4 d'entre eux, le rôle de l'oclacitinib a été jugé possible, et associé au développement d'un processus tumoral pour 3 d'entre eux. Dans les autres cas, il n'a pas pu être établi de conclusion claire du fait de l'usage concomitant d'autres médicaments, de la suspicion d'une maladie sous-jacente et/ou d'un manque d'investigations.

Dans la majorité des cas (54%), l'effet indésirable est apparu dans les 15 jours suivant l'initiation du traitement [Figure 4] et consistait principalement en des signes non graves (léthargie, troubles de l'appétit, signes digestifs, désordres comportementaux régulièrement rapportés). Dans 15% des déclarations, l'effet indésirable a été observé entre 1 et 6 mois suivant la première administration et dans 23% des cas, il a été observé plus de 6 mois après la première administration. Parmi les cas rapportés après plus d'un mois de traitement, 30% concernaient l'apparition de masses et tumeurs, et dans 10% des cas l'animal souffrait d'une cystite/infection urinaire. Les masses et tumeurs ont été évoquées, dans 25% des cas, entre 1 et 6 mois après l'initiation du traitement, et dans 46.4% des cas, plus de 6 mois après.

L'incidence des effets indésirables suite à l'administration d'oclacitinib en France entre 2016 et 2020 a été estimée à 0,016% (1 effet indésirable déclaré pour 6 076 chiens traités).

CICLOSPORINE

Parmi les déclarations incluses dans l'étude, 78 cas concernaient l'usage de ciclosporine chez les chiens et 74 cas concernaient les chats. De par le faible nombre de cas rapporté, il n'a pas été possible de faire une analyse individuelle spécifique pour chaque médicament vétérinaire.

Analyse des effets indésirables chez le chien

Les effets indésirables déclarés ont été jugés graves dans 23% des cas. Dans 60% des cas le rôle de la ciclosporine a été jugé possible ou probable. Un usage concomitant d'autres médicaments a été constaté dans 28% des déclarations. Les symptômes digestifs sont les plus fréquemment décrits (44%) avec essentiellement des vomissements (26% des cas) [Figure 3]. Viennent ensuite les signes généraux, cités dans 40% des déclarations (léthargie, polydipsie, perte de poids), puis cutanés (prurit, dermatites, alopecie) dans 22% des déclarations. Des signes neurologiques (ataxie et tremblements) sont rapportés dans 14% des cas. Enfin, dix cas d'hyperplasie gingivale et 9 cas de diabète sucré (dont 7 chez des WHWT) ont été rapportés. Au total deux cas (soit 3%) ont eu une issue fatale. Pour ces 2 déclarations, le lien avec l'administration du médicament a été jugé possible (1 cas de diabète sucré, 1 cas de tumeur).

Dans 37% des cas, l'effet indésirable est apparu dans les 5 premiers jours de traitement [Figure 4]. Ces cas étaient pour 92% d'entre eux non graves, avec des vomissements rapportés dans 36% des rapports en question. En outre, près de la moitié des cas relatifs à l'administration de ciclosporine chez le chien ont été déclarés plus d'un mois après l'initiation du traitement, ceux-ci comprenant 24% d'atteintes tumorales (hyperplasies gingivales, papillomes), et 20% de cas de diabète sucré.

Analyse des effets indésirables chez le chat

Les effets indésirables déclarés ont été jugés graves dans 34% des cas. Dans 51% des cas le rôle de la ciclosporine a été jugé possible ou probable. Un usage concomitant d'autres médicaments a été constaté dans 31% des rapports. Tout comme chez les chiens, des symptômes digestifs (53% des rapports) et généraux (37%) ont principalement été déclarés [Figure 3]. Cependant, de nombreux cas d'hypersalivation (citée dans 20% des déclarations) et un plus grand nombre de diarrhées (19%) ont été observés en dehors des cas de vomissements (30%). De l'anorexie a été décrite dans 18% des déclarations, et de la léthargie dans 15% des déclarations. Quelques cas d'atteinte du tractus urinaire (polyurie, cystite, hématurie) sont également ressortis (11% des cas). Dans 52% des cas, l'effet indésirable est rapporté dans les cinq premiers jours de traitement [Figure 4]. Il s'agit essentiellement de cas non graves (75%) faisant état de symptômes digestifs (vomissements, hypersalivation et diarrhée). Pour les 6 cas ayant eu une issue fatale, le lien de causalité n'a pas pu être établi de façon certaine (manque d'examen complémentaires).

DISCUSSION

Durant ces dernières années, de nouvelles options thérapeutiques ont été mises à disposition des vétérinaires afin de maîtriser le prurit et l'inflammation qui caractérisent les dermatites allergiques. Le

traitement de ces atteintes repose sur une stratégie multimodale qui doit être adaptée à chaque animal. Cette étude rétrospective permet d'obtenir une synthèse des effets indésirables constatés en France, et rapportés à l'Anses-ANMV, entre 2016 et 2020, suite à l'administration des principales molécules préconisées.

L'analyse des profils d'effets indésirables obtenus met en évidence certaines tendances. Les symptômes digestifs et généraux (qui peuvent eux-mêmes être secondaires à un inconfort digestif) sont les signes les plus fréquemment rapportés que ce soit pour le lokivetmab, l'oclacitinib ou la ciclosporine. Des signes cutanés sont régulièrement décrits, mais demeurent difficilement interprétables dans un contexte de traitement d'une dermatite allergique. Une part notable de symptômes neurologiques est également mentionnée. Pour ce qui est des délais d'apparition, la majeure partie des effets indésirables sont décrits dans les 15 premiers jours de traitement (lokivetmab, oclacitinib), voire dans les 5 premiers jours (ciclosporine chez les chats). Les effets indésirables rapportés ont par ailleurs majoritairement été jugés non graves (76% des cas impliquant le lokivetmab, 54% pour l'oclacitinib, 77% pour la ciclosporine chez le chien, et 66% pour la ciclosporine chez le chat). Ces données sont globalement conformes à ce qui est rapporté dans la littérature [2 ; 11 ; 15 ; 19] ainsi que dans les RCP. Seuls les symptômes neurologiques retrouvés dans notre étude avec l'oclacitinib restent surprenants.

Les résultats obtenus permettent également de mettre en évidence des caractéristiques plus spécifiques à chaque famille.

L'analyse du profil des cas déclarés pour le lokivetmab révèle une bonne tolérance apparente au médicament avec des effets indésirables qui restent rares. Cependant, il faudra rester attentif vis-à-vis des réactions d'hypersensibilité qui se sont révélées relativement fréquentes. Une étude, menée aux Etats-Unis durant 42 jours, sur une population de 162 chiens atopiques sélectionnés dans diverses clientèles, a également visé à évaluer la sécurité d'utilisation du lokivetmab [14]. Dans celle-ci, aucune différence significative dans l'expression d'effets indésirables n'a été mise en évidence en comparant les chiens ayant reçu le traitement et les chiens du groupe témoin, permettant de conclure à une grande innocuité du lokivetmab. Néanmoins, la durée de cette étude reste relativement courte. Pour ce qui est de notre propre analyse, elle n'a pu être menée que sur une période de 3 ans, nous avons donc moins de recul concernant l'usage de cette molécule comparativement aux autres médicaments que nous avons étudiés. Les effets indésirables du lokivetmab ne peuvent finalement pas être considérés comme parfaitement connus, en particulier sur le long terme, d'où l'importance des remontées de pharmacovigilance.

Les effets indésirables consécutifs à l'usage de l'oclacitinib demeurent également rares. Quelques particularités sont ressorties à la suite de l'analyse des déclarations reçues : l'apparition possible de troubles comportementaux et le développement de masses et tumeurs chez certains chiens. Quelques pathologies liées à une baisse des défenses immunitaires (8 cas de cystites et infections urinaires, 5 cas d'infections cutanées, 1 cas de démodécie) ont également été mentionnées dans les déclarations reçues. Dans une étude de terrain menée sur 247 chiens [2], les signes cliniques les plus rapportés ont été les infections urinaires et cystites (11,3 %), les vomissements (10,1%), les otites (9,3%), les pyodermes (9,3%) et les diarrhées (6,1%). Seize chiens ont présenté une atteinte néoplasique cancéreuse (apparue en moyenne au bout de 238 jours) et 47 cas de masses dermiques jugées bénignes ont été rapportées. Des variations modérées et transitoires de quelques paramètres sanguins ont également été décrits, avec une baisse du nombre de leucocytes et de plaquettes, et une augmentation de la cholestérolémie et des protéines totales. L'ensemble des études bibliographiques actuellement disponibles concluent à une globale sécurité d'utilisation de cette molécule [2 ; 12]. Du fait de ses propriétés immunomodulatrices, l'apparition de nouvelles masses et le développement de

tumeurs doit malgré tout faire l'objet d'un suivi rapproché. Notons que l'oclocitinib a été utilisé hors AMM dans 7 cas rapportant des effets indésirables chez le chat. Les tableaux cliniques associés à ces cas se sont avérés être particulièrement polymorphes, et dans l'ensemble, aucun lien clair n'a pu être démontré entre les effets indésirables rapportés et l'administration d'oclocitinib (défaut d'investigations permettant d'exclure d'autres hypothèses possibles). A ce jour, peu de données sont disponibles dans la littérature concernant l'utilisation de cette molécule chez les félins. L'effet de l'administration d'oclocitinib chez le chat a été analysé dans 2 études menées sur une période d'un mois [13 ; 17]. Seule une augmentation modérée des paramètres rénaux a été mise en évidence dans l'une de celles-ci [17]. Pour ce qui est de l'efficacité de l'oclocitinib dans le contrôle de la dermatite allergique, certaines études rapportent des résultats encourageants [4 ; 17 ; 20]. Cependant, il est à présent démontré que les félins métabolisent plus rapidement l'oclocitinib que les chiens [5], incitant à augmenter la fréquence d'administration et/ou la dose de médicament prescrit [16]. En conclusion, même si l'oclocitinib semble pouvoir constituer une alternative thérapeutique chez le chat, le faible nombre d'études actuellement disponibles, qui ont par ailleurs été menées sur des effectifs d'animaux restreints et des courtes périodes de temps, incite à encore patienter afin d'avoir davantage de données permettant une évaluation plus précise de la balance bénéfique/risque pour cette espèce.

Concernant la ciclosporine, les effets indésirables associés à son utilisation sont à ce jour bien documentés (molécule relativement ancienne sur le marché). Neuf cas de perte de poids chez le chien, et 7 cas chez le chat, ont été décrits dans notre étude et incitent à une surveillance étroite de ce paramètre. Quelques différences dans les signes observés chez les chiens et chez les chats sont ressorties. De l'hypersalivation a plus particulièrement été mentionnée chez le chat, et pourrait être attribuée au mauvais goût du médicament. Dix cas d'hyperplasie gingivale ont été observés chez le chien, ainsi que 9 cas de diabète sucré touchant dans 7 cas la race WHWT. Ces effets indésirables sont conformes aux données rapportées dans la littérature [11]. Contrairement à ce qui est observé chez l'Homme, la ciclosporine ne semble pas être particulièrement néphrotoxique chez le chien et le chat [11]. Une méta-analyse [19] a permis d'estimer qu'environ 55% des chiens traités avec de la ciclosporine présentaient au moins un effet indésirable. Néanmoins, la très grande majorité de ces événements étaient non graves, et une interruption du traitement n'a été nécessaire que dans 4% des cas. En conclusion, l'incidence estimée des effets indésirables suite à l'usage de ciclosporine reste globalement faible, avec des effets indésirables peu fréquents.

Les profils d'effets indésirables issus de cette étude sont cependant à interpréter en gardant à l'esprit que des biais inhérents à la pharmacovigilance sont inévitables. Le premier reste la sous déclaration : seulement 10% des effets indésirables seraient déclarés [6]. Par ailleurs, les effets indésirables jugés graves sont généralement plus déclarés que ceux étant perçus comme bénins. En outre, les praticiens ont tendance à davantage déclarer les effets indésirables pour les produits plus récemment mis sur le marché que ceux pour les produits plus anciens, perçus comme déjà connus. Enfin, un lien de causalité fort (imputation A ou B) n'a pas toujours pu être établi, ce qui signifie que les éléments décrits n'ont pas permis de déterminer le rôle exact du médicament. Cela peut être notamment lié à l'utilisation concomitante de multiples molécules. Ainsi, dans une part notable des déclarations de l'étude (125 cas canins soit 31%, et 44 cas félins soit 40%), une polythérapie a été rapportée. De façon assez attendue, des antiparasitaires externes, préconisés dans le cadre de la gestion de la dermatite allergique, faisaient souvent partie de la liste des médicaments concomitamment administrés, et pouvaient également engendrer les effets indésirables rapportés. Notamment, dans 32% des déclarations décrivant des signes neurologiques et impliquant l'oclocitinib, un antiparasitaire externe avait également été administré en parallèle, questionnant le rôle réel de l'oclocitinib dans l'apparition des symptômes. En outre, dans le cadre de l'administration simultanée de différentes substances, des interactions médicamenteuses restent toujours envisageables. Enfin, la comparaison des incidences

estimées des effets indésirables, dont le calcul ne peut se baser que sur des approximations dans le cadre de maladies aussi complexes que les dermatites allergiques, doit se faire avec prudence.

Les données obtenues avec les glucocorticoïdes ne nous ont pas semblées pertinentes, du fait des biais précédemment cités qui sont particulièrement marqués pour cette famille. Concernant les glucocorticoïdes oraux et injectables, 32 déclarations ont été répertoriées chez les chiens (34% d'effets indésirables jugés graves) et 21 chez les chats (67% d'effets indésirables jugés graves), avec une majorité de cas impliquant divers médicaments (63% chez les chiens vs 86% chez les chats), et aboutissant à environ 75% de cas imputés O1/O. Par ailleurs, du fait du faible nombre de cas, une analyse globale sans distinction de la voie d'administration a été menée, mettant en évidence majoritairement des symptômes généraux (léthargie, anorexie pour les 2 espèces ; hypothermie chez les chats), digestifs et neurologiques. Une grande part de signes respiratoires a également été décrite chez les félins (28,6% des cas). Chez les chiens, 16% des cas ont eu une issue fatale et 33% chez les chats. Ces résultats, pour certains, concordent peu avec les données issues de la littérature. Le profil des effets indésirables associés à l'utilisation des médicaments de cette famille, qui a constitué le traitement de choix des dermatites allergiques et de multiples maladies durant des décennies, peut à ce jour être considéré comme globalement bien connu (*i.e.* signes digestifs, PUPD, polyphagie et prise de poids, diabète, complications infectieuses, retards de cicatrisation, troubles du comportement ...) [3 ; 7]. La prescription des corticoïdes est à présent davantage réservée à la gestion des crises aiguës [8], en éventuel complément d'autres thérapies. L'usage des dermocorticoïdes (hydrocortisone acéponate), qui présente un faible niveau d'absorption cutanée, leur est également parfois préféré, en permettant d'agir de façon localisée en cas de crise aiguë de prurit, voire dans certains cas d'offrir un confort suffisant à l'animal à plus long terme, tout en s'affranchissant des effets indésirables systémiques des glucocorticoïdes administrés par voie générale [18]. Nous n'avons répertorié que 24 déclarations impliquant les dermocorticoïdes (17 cas canins et 7 cas félins [usage hors AMM]), dont 21 ont été imputées O1/O. Dans 17 de ces déclarations, des troubles cutanés de nature variable ont été mentionnés.

Enfin, cette étude a également permis de faire ressortir quelques tendances quant aux animaux concernés par les effets indésirables. Une représentation accrue de certaines races (Bouledogue Français, Boxer) a été notée. Il est à présent établi que les dermatites allergiques peuvent se déclarer chez toutes les races mais certaines atteintes dermatologiques telles que la dermatite atopique sont davantage décrites chez les Retrievers, Bergers Allemands, Bouledogues, Boxers et WHWT, dans diverses études menées dans le monde [1 ; 10]. Ces études souffrent cependant de biais et les résultats sont dépendants d'effets de mode localisés. Boxers et Bouledogues français, races qui ressortent dans notre étude, font partie des races qui semblent prédisposées à l'atopie en Europe [21]. La surreprésentation de ces races semble donc être davantage liée à ces prédispositions, plus qu'à une sensibilité accrue aux médicaments prescrits pour leurs traitements. Les animaux âgés de 4 à 7 ans sont également plus représentés, ce qui peut correspondre à l'âge moyen de mise en place des premiers traitements. La surreprésentation des chiens de plus de 11 ans et des chats âgés de 8 à 11 ans peut, quant à elle, s'expliquer par un état de santé plus fragile lié au vieillissement (maladies intercurrentes possibles). Aucune incidence du sexe de l'animal n'a été mise en évidence chez les chiens. Il ne s'agit donc pas d'un facteur de prédisposition, ni aux dermatites allergiques, conformément à ce que l'on retrouve dans la littérature [1], ni à l'expression d'effets indésirables faisant suite à l'administration des traitements étudiés. Pour ce qui est de la surreprésentation des femelles chez les chats, il est possible qu'elle soit la conséquence d'une sous médicalisation des individus mâles non castrés, et non d'une sensibilité accrue aux médicaments prescrits ou d'une prédisposition particulière aux dermatites allergiques [9].

CONCLUSION

Le choix du traitement d'une dermatite allergique doit être adapté à l'affection traitée (gravité, intensité et répercussions des signes) mais aussi au profil du patient (âge, affections intercurrentes, traitements concomitants). Dans cette évaluation du rapport bénéfice-risque pour l'animal, la bonne connaissance des effets indésirables des médicaments envisagés est tout aussi importante que celle de leur efficacité. Même si pour la plupart des substances actuellement préconisées les effets indésirables sont globalement rares et en majorité sans caractère de gravité, il n'en demeure pas moins qu'il s'agit généralement de traitements longs et qu'un suivi régulier s'avère indispensable. Le rôle des vétérinaires dans la progression de la connaissance de ces médicaments demeure fondamental et leur participation active et régulière au système de pharmacovigilance, en déclarant les cas constatés d'effets indésirables, est à encourager [Encadré 3].

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Botoni LS, Torres SMF, Koch SN, et coll. Comparison of demographic data, disease severity and response to treatment, between dogs with atopic dermatitis and atopic-like dermatitis: a retrospective study. *Vet Dermatol*. 2019 Feb;30(1):10-e4. doi: 10.1111/vde.12708. Epub 2018 Dec 7.
- [2] Cosgrove SB, Cleaver DM, King VL, et coll. Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: safety, efficacy and quality of life. *Vet Dermatol*. 2015 Jun;26(3):171-9.
- [3] Elkholly DA, Brodbelt DC, Church DB, et coll. Side Effects to Systemic Glucocorticoid Therapy in Dogs Under Primary Veterinary Care in the UK. *Front Vet Sci*. 2020 Aug 14;7:515.
- [4] Fernandes KSBR, Ferreira MB, da Silva AM et coll. Eficacia do oclacitinib no manejo da síndrome da atopia felina. *Acta Sci Vet*2019; 47: 374–379.
- [5] Ferrer L, Carrasco I, Cristòfol C, et coll. A pharmacokinetic study of oclacitinib maleate in six cats. *Vet Dermatol*. 2020 Apr;31(2):134-137.
- [6] Fresnay E, Laurentie S, Orand JP. La sous déclaration en pharmacovigilance vétérinaire: étude de cas d'événements indésirables dus aux médicaments vétérinaires. *Bulletin des GTV*. 2015 ;80 :95-102.
- [7] Gedon NKY, Mueller RS. Atopic dermatitis in cats and dogs: a difficult disease for animals and owners. *Clin Transl Allergy*. 2018;8:41.
- [8] Gortel K. An embarrassment of riches: An update on the symptomatic treatment of canine atopic dermatitis. *Can Vet J*. 2018;59(9):1013-1016.
- [9] Herrmann I, Einhorn L, Panakova L. Gender aspects in allergies of pets - A secondary publication and update. *World Allergy Organ J*. 2017 Dec 27;10(1):42.
- [10] Jaeger K, Linek M, Power HT, et coll. Breed and site predispositions of dogs with atopic dermatitis: a comparison of five locations in three continents. *Vet Dermatol*. 2010 Feb;21(1):118-22.
- [11] Kovalik M, Thoday KL, van den Broek AH. The use of ciclosporin A in veterinary dermatology. *Vet J*. 2012 Aug;193(2):317-25.

- [12] Little PR, King VL, Davis KR, et coll. A blinded, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of oclacitinib and ciclosporin for the control of atopic dermatitis in client-owned dogs. *Vet Dermatol.* 2015 Feb;26(1):23-30, e7-8.
- [13] Lopes NL, Campos DR, Machado MA, et coll. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the safety of oclacitinib in cats. *BMC Vet Res.* 2019 May 8;15(1):137.
- [14] Michels GM, Walsh KF, Kryda KA, et coll. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the safety of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2016 Dec;27(6):505-e136.
- [15] Moyaert H, Van Brussel L, Borowski S, et coll. A blinded, randomized clinical trial evaluating the efficacy and safety of lokivetmab compared to ciclosporin in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2017 Dec;28(6):593-e145.
- [16] Mueller RS, Nuttall T, Prost C, et coll. Treatment of the feline atopic syndrome - a systematic review. *Vet Dermatol.* 2021 Feb;32(1):43-e8.
- [17] Noli C, Matricoti I, Schievano C. A double-blinded, randomized, methylprednisolone-controlled study on the efficacy of oclacitinib in the management of pruritus in cats with nonflea nonfood-induced hypersensitivity dermatitis. *Vet Dermatol.* 2019:1–7.
- [18] Nuttall TJ, McEwan NA, Bensignor E, et coll. Comparable efficacy of a topical 0.0584% hydrocortisone aceponate spray and oral ciclosporin in treating canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2012 Feb;23(1):4-10.
- [19] Nuttall T, Reece D, Roberts E. Life-long diseases need life-long treatment: long-term safety of ciclosporin in canine atopic dermatitis. *Vet Rec.* 2014;174 Suppl 2(Suppl 2):3-12.
- [20] Ortalda C, Noli C, Colombo S, et coll. Oclacitinib in feline nonflea-, nonfood-induced hypersensitivity dermatitis: results of a small prospective pilot study of client-owned cats. *Vet Dermatol.* 2015 Aug;26(4):235-e52.
- [21] Prélaud P. Dermatite atopique canine. *EMC - Vétérinaire*, 2. 2005:14–29.

ENCADRE 1 : Définition d'un effet indésirable grave chez l'animal

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.

ENCADRE 2 : 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, *i.e* à un classement du cas dans l'une des 4 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 considérés :

- 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 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)

ENCADRE 3 : Déclarer les suspicions d'événements indésirables

La déclaration des événements observés peut se faire :

- En ligne : <https://pharmacovigilance-anmv.anses.fr>,
- A l'aide de formulaires à adresser au centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon (CPVL). Ces formulaires sont téléchargeables à l'adresse ci-dessus 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 façon précise et détaillée, afin de permettre une exploitation optimale des données. S'ils sont disponibles, les examens de laboratoire, les rapports d'autopsie, les photos, et toute autre donnée pertinente, doivent être joints au dossier, et les diagnostics différentiels plausibles pris en considération.