ORDRE DE SERVICE D'ACTION

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTERE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PECHE

Direction générale de l'alimentation **Service de la prévention des risques sanitaires de la production primaire** **Sous-direction de la santé et de la protection animales** Adresse : 251, rue de Vaugirard 75732 PARIS cedex 15 Suivi par : Charles MARTINS FERREIRA Tél : 01 49 55 58 43 Courriel institutionnel : bispe.sdspa.dgal@agriculture.gouv.fr	**NOTE DE SERVICE** **DGAL/SDSPA/N2009-8096** **Date: 23 mars 2009**

Date de mise en application : Immédiate
Nombre d'annexe : 1
Degré et période de confidentialité : Aucune

Objet : Pharmacovigilance et vaccination contre la fièvre catarrhale ovine

Références :

- Directive 2000/75/CE du Conseil du 20 novembre 2000 arrêtant des dispositions spécifiques relatives aux mesures de lutte et d'éradication de la fièvre catarrhale du mouton ou bluetongue.

- Règlement (CE) n°1266/2007 de la Commission du 26 octobre 2007 portant modalités d'application de la directive 2000/75/CE du Conseil en ce qui concerne la lutte contre la fièvre catarrhale du mouton, son suivi, sa surveillance et les restrictions applicables aux mouvements de certains animaux des espèces qui y sont sensibles.

- Code de la santé publique, notamment ses articles R. 5141-89 à –110.

- Arrêté du 1er août 2008 fixant les mesures techniques relatives à la fièvre catarrhale du mouton.

Résumé : la présente note rappelle les principes de la pharmacovigilance, en particulier dans le cadre de la vaccination contre la fièvre catarrhale ovine. Elle vise également à sensibiliser les vétérinaires sur cette conduite à tenir.

Mots-clés : Pharmacovigilance – ANMV – vaccination – FCO

Destinataires	
Pour exécution : - Directeurs départementaux des services vétérinaires -DRAAF /SRAL	Pour information : –Préfets –Inspecteurs généraux vétérinaires interrégionaux –Brigade nationale d'enquêtes vétérinaires et phytosanitaire –Directeur de l'ENSV –Directeur de l'INFOMA

La profession vétérinaire a souhaité que, par le canal de l'administration, une nouvelle sensibilisation à la pharmacovigilance soit faite auprès des vétérinaires, en lien notamment avec la campagne de vaccination contre la fièvre catarrhale ovine (FCO). Tel est l'objet de la présente note, succincte, qui rappelle en particulier là où l'information à communiquer aux vétérinaires est contenue.

I – RAPPELS REGLEMENTAIRES

Les dispositions relatives à la pharmacovigilance sont contenues dans une section *ad hoc* du code de la santé publique (« *Pharmacovigilance vétérinaire* »), de l'article R. 5141-89 à R. 5141-110.

Ainsi la pharmacovigilance vétérinaire « *a pour objet la surveillance des effets des médicaments vétérinaires, principalement de leurs effets indésirables sur les animaux et les êtres humains, et l'évaluation scientifique des informations recueillies dans ce but* » (art. R. 5141-89). Elle consiste donc à surveiller l'innocuité des médicaments vétérinaires utilisés pour la prophylaxie, le diagnostic, ou le traitement des maladies animales, après autorisation de mise sur le marché, y compris l'autorisation temporaire d'utilisation.

Le système national de pharmacovigilance comprend (art. R. 5141-93) :

- La Commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire ;
- L'Agence nationale du médicament vétérinaire, partie intégrante de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (ANMV-AFSSA) ;
- Le centre de pharmacovigilance de Lyon ;
- Les pharmaciens, les vétérinaires et les membres des autres professions de santé ainsi que les entreprises assurant l'exploitation de médicaments vétérinaires

L'ANMV assure la mise en œuvre du système national de pharmacovigilance vétérinaire à travers (art. R. 5141-94) :

- L'animation et la coordination des actions des différents intervenants ;
- Le recensement des informations recueillies ;
- L'organisation de la diffusion de l'information sur la pharmacovigilance ;

L'Agence centralise les déclarations que lui fournissent en particulier les entreprises exploitant des médicaments vétérinaires et le centre de pharmacovigilance. Elle assure par ailleurs le secrétariat de la Commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire.

Le vétérinaire joue un rôle essentiel dans le système de pharmacovigilance vétérinaire. Il lui incombe de déclarer au centre de pharmacovigilance « *tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être imputé à l'utilisation d'un médicament vétérinaire, qu'il ait ou non prescrit* », après l'avoir constaté lui-même ou après qu'on le lui ait signalé. (art. R. 5141-103). Les déclarations sont faites sur des imprimés *ad hoc*, établis par l'ANMV (art. R. 5141-106).

II – L'ANMV ET LA PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE

Le site de l'Agence nationale du médicament vétérinaire (www.anmv.afssa.fr) contient une rubrique « Pharmacovigilance », où toutes les informations utiles aux vétérinaires, relatives en particulier à la définition des effets indésirables, au centre de pharmacovigilance, à la déclaration des cas…, sont précisées (http://www.anmv.afssa.fr/pharmacovigilance/Rubrique%20declaration.htm).

Les modèles de déclaration d'effet indésirables chez l'animal (http://www.anmv.afssa.fr/pharmacovigilance/Declaration%20homme%20final.pdf) et chez l'Homme (http://www.anmv.afssa.fr/pharmacovigilance/Declaration%20animal%20final.pdf) y sont téléchargeables. Comme l'indique l'Agence, la déclaration doit être la plus détaillée possible afin que les experts disposent du maximum d'indices pour établir le lien de causalité entre le vaccin et les effets indésirables observés. Ainsi, les examens de laboratoires, les rapports d'autopsie, les photos ou tout autre donnée pertinente doivent être joints au dossier, et les diagnostics différentiels plausibles pris en considération.

III – PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE ET VACCINATION CONTRE LA FCO

En novembre 2008, l'AFSSA a édité une « *Lettre de la pharmacovigilance vétérinaire* » spécialement dédiée à la FCO et à la vaccination (www.anmv.afssa.fr/pharmacovigilance/Version%20lettre%20FCO), jointe en annexe.

Les chiffres présentés, en matière de déclaration, portent sur la campagne de vaccination de 2008 (de mars à juillet 2008). Selon l'analyse effectuée par l'Agence, moins d'un animal sur 50 000 est susceptible de présenter un effet indésirable et moins d'un animal vacciné sur 20 000 est susceptible d'être mort. « C*es incidences sont considérées comme rares* », conclut l'Agence.

J'appelle votre attention sur le fait que si de nombreux cas d'effets indésirables semblent, *a priori*, être imputables aux vaccins, après examen des déclarations, il apparaît que ces effets ne peuvent être directement attribués aux vaccins. Ils résulteraient davantage d'autres facteurs, tels que le manque d'asepsie, le stress, une baisse d'immunité de l'animal au moment de la vaccination….

Par ailleurs, seule la démonstration d'un lien de causalité entre le vaccin et les effets indésirables constatés pourrait éventuellement ouvrir droit à indemnisation. Enfin, vous noterez que la question de l'indemnisation pour les cas de morbidité ou mortalité des animaux, notamment par l'Etat, n'a jamais encore été jugée par les trinunaux.

ꕥ

Je vous saurais gré de bien vouloir transmettre ces informations aux vétérinaires sanitaires de votre département et m'indiquer les difficultés que vous seriez amenés à rencontrer dans l'application de la présente note.

La Directrice Générale de l'Alimentation

Monique ELOIT

afssa
AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS

lettre de la pharmacovigilance vétérinaire

Novembre 2008
Agence nationale du médicament vétérinaire
numéro spécial

éditorial

La maladie et son contexte

Les vaccins

La pharmacovigilance

Les élevages de petits et grands ruminants sont rudement touchés par le virus de la Fièvre Catarrhale Ovine (FCO). À ce jour, plus de 20000 foyers du virus BTV 8 ont été identifiés en France et le département des Pyrénées-Atlantiques vient d'être atteint : le virus a donc traversé tout le territoire national depuis 2006 où il sévissait uniquement dans le Nord et les Ardennes. La situation devient dramatique avec l'extension importante d'un autre sérotype, le BTV 1, qui s'étend inéluctablement dans le quart Sud-Ouest de la France où 3 épicentres sont identifiés avec une progression centrifuge autour des Pyrénées-Atlantiques, de l'Ariège et du Tarn-et-Garonne. Près de 3000 foyers ont été identifiés à ce jour. Plusieurs dizaines d'exploitations sont ainsi infectées par les deux sérotypes 1 et 8 du virus de la FCO.

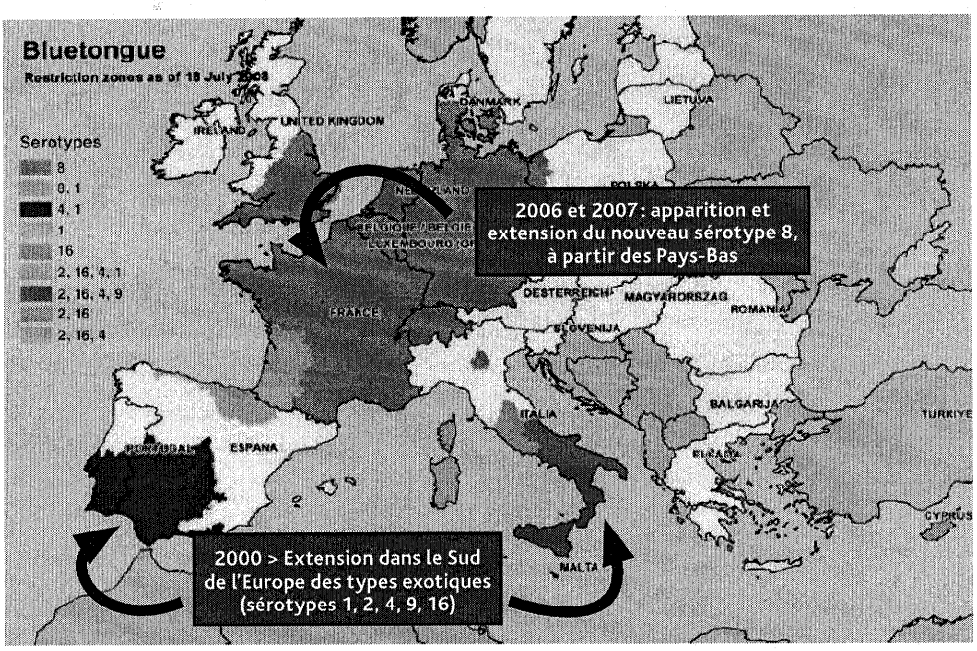
Cette situation est très préoccupante à l'échelle nationale et justifie l'ampleur du plan de vaccination mis en place car c'est, vu l'ampleur de l'épizootie, le seul moyen de limiter les conséquences économiques immédiates de ces infections par des sérotypes successifs du virus de la FCO.

L'arrivée du sérotype 8 du virus de la FCO a soulevé de nouvelles questions sur la connaissance de ce virus et surtout de son pouvoir pathogène. Contrairement aux autres sérotypes, le BTV 8 s'avère pathogène pour les bovins, est transmis au fœtus « in utero » (transmission verticale), semble induire (cette observation reste à confirmer), selon le stade d'infection du fœtus, une immunotolérance ; une voie de transmission horizontale (par voie orale), sans l'aide de vecteurs, est plus que fortement suspectée. Enfin, ce même sérotype s'avère mortel pour les lynx. Devant toutes ces questions, pour tenter de mieux comprendre et de mieux faire face à cette situation, un programme de recherche financé par la DGAl est coordonné par l'Afssa avec l'Inra, le Cirad, les industriels (SIMV), les écoles vétérinaires, l'institut de l'élevage, la FNGDS, la SNGTV, l'UNCEIA et le LNCR et l'ADILVA. Ces actions sont conduites au sein du Réseau Français de Santé Animale (RFSA) nouvellement créé.

Il est cependant évident que le système de lutte, à l'échelle de l'Europe, est fragile dans ces situations d'émergence lors d'apparition d'un virus exotique ; les mesures mises en place, en l'absence de vaccins disponibles au moment même de l'émergence, n'ont pu empêcher la progression du virus au travers d'une grande partie de l'Union européenne et du territoire national. Tirer des enseignements de cette crise sanitaire et des conditions de son évolution s'avérera nécessaire pour mieux anticiper, prévenir, voire juguler de nouvelles émergences qui ne manqueront pas de survenir dans les prochaines années.

Philippe VANNIER
Le Directeur de la Santé Animale
et du Bien-être des Animaux de l'Afssa

La maladie et son contexte



En 2000, la FCO qui était alors considérée comme une maladie exotique, à répartition tropicale et subtropicale, fait son apparition dans le sud de l'Europe, atteignant la Corse (sérotypes 1, 2, 4, 16).

En 2006, un nouveau sérotype, le sérotype 8 est apparu et s'est rapidement propagé dans tout le Nord de l'Europe (Belgique, Hollande, Allemagne) et aux zones frontalières Nord et Est de France.

En 2007, ce sérotype 8 s'est étendu à la moitié Nord de l'hexagone et le sérotype 1 a fait son apparition dans le Sud-Ouest de la France.

Aujourd'hui, en France continentale, deux fronts de la maladie se font désormais face, celui associé au sérotype 8, au Nord, et celui lié au sérotype 1 au Sud.

À ce jour, 24 sérotypes viraux différents sont répertoriés dans le monde.

Un point épidémiologique est disponible sur www.afssa.fr

Les mesures de police sanitaire

Reconnue Maladie Réputée Contagieuse (MRC), elle est soumise à un plan d'urgence qui comprend entre autre :

- déclaration obligatoire et sans délai auprès du directeur départemental des services vétérinaires en cas de suspicion ;
- mise en place de zones réglementées* en fonction des sérotypes viraux identifiés ;
- mise en place d'une stratégie vaccinale : en 2008, afin de mieux maîtriser la maladie, les autorités ont fait procéder à des vaccinations ciblées pour les sérotypes 1 et 8 dans les zones réglementées. En juin 2008, la zone réglementée pour le sérotype 8 a été étendue à l'ensemble du territoire pour permettre une vaccination massive. À l'hiver 2008-2009, la vaccination devient obligatoire pour les deux sérotypes 1 et 8.

* La carte actualisée des zones réglementées est disponible sur le site du ministère de l'agriculture (www.agriculture.gouv.fr). Y sont aussi répertoriés les nouveaux foyers de FCO.

La fièvre catarrhale ovine (FCO)

Elle est transmise par des insectes vecteurs notamment du type Culicoides (moucherons piqueurs). Son développement est étroitement lié à celui des insectes piqueurs hématophages qui permettent la transmission du virus d'un animal infecté à d'autres animaux. **La FCO n'est pas une zoonose.**

Ovins, bovins et caprins peuvent être infectés. Les principaux symptômes sont les suivants :

- fièvre élevée mais fugace (41 à 42 °C) ;
- symptômes généraux : abattement, raideur, amaigrissement chez les ovins ;
- lésions de la face (yeux, mufle, naseaux) prédominantes : congestion et érosions sur le mufle, les naseaux, les lèvres ou la langue. Ceci se traduit par des conjonctivites bilatérales, des yeux exorbités, du jetage nasal et du ptyalisme ;
- inflammation et ulcérations de la cavité buccale : langue gonflée, et parfois cyanosée (langue de couleur bleuâtre) ;
- œdèmes des parties basses des membres et ou de la tête ;
- avortement, baisse de production, stérilité transitoire des mâles ;

Les formes sévères conduisent à la mort des animaux.

Chez les Caprins, la maladie est moins décrite. Des études coordonnées par le Réseau Français pour la Santé Animale (RFSA) sont en cours pour préciser le profil symptomatologique de la maladie.

Les vaccins

Seuls sont disponibles actuellement en France des vaccins bénéficiant d'une ATU (autorisation temporaire d'utilisation) pour les bovins et les ovins. Ces vaccins sont tous des vaccins inactivés (virus vaccinal tué) et spécifiques à un ou plusieurs sérotypes.

Les RCP (Résumé des Caractéristiques Produit) sont disponibles sur le site de l'Anmv.

Sérotype	Espèce cible	Vaccin
Sérotype 8	ovins	ZULVAC 8 OVIS
	bovins	ZULVAC 8 BOVIS
	ovins et bovins	BTVPUR ALSAP 8 BOVILIS BTV8
Sérotype 1	ovins	ZULVAC 1 OVINS SYVAZUL 1
	bovins	ZULVAC 1 BOVINS
	ovins et bovins	BLUEVAC 1
Sérotype 2 *	ovins	BTVPUR ALSAP 2
Sérotype 4*		BTVPUR ALSAP 4
Sérotypes 2 et 4*		BTVPUR ALSAP 2-4

* Réservés aux DDSV corses.

Qu'est-ce qu'une ATU ?

Le recours à l'ATU (autorisation temporaire d'utilisation) a lieu en cas d'épizootie ou de crise sanitaire particulière lorsqu'il n'y a pas de médicament vétérinaire autorisé approprié. En effet, la procédure d'ATU permet une mise à disposition rapide des médicaments nécessaires lorsque la documentation scientifique n'est pas suffisante pour que le fabricant dépose une demande d'autorisation de mise sur le marché.

Comme pour une AMM, le fabricant doit fournir des données en matière de qualité pharmaceutique, d'innocuité et d'efficacité du médicament. Cependant, selon l'urgence et en fonction de l'analyse bénéfice-risque, les exigences scientifiques pour l'innocuité et l'efficacité peuvent être moindres que dans le cadre d'une AMM.

L'autorisation est délivrée pour un an. Le maintien de l'autorisation repose sur un bilan annuel incluant des données sur l'évolution de la maladie, le recueil des cas de pharmacovigilance, les chiffres de vente, et l'avancement des études en cours pour le dossier de demande d'AMM.

Chez les caprins, il n'existe pas pour le moment de vaccin autorisé. Des études sont en cours pour préciser les modalités de vaccination avec les vaccins disponibles sur le marché. Dès que les résultats et les recommandations seront connus, ils seront publiés sur le site de l'Anmv (www.anmv.afssa.fr). Toutefois, les vaccins disponibles sont parfois utilisés.

Questions-Réponses

De quelles infos dispose-t-on actuellement à propos de l'efficacité des vaccins FCO ?

Les données concernant l'efficacité des vaccins contre la FCO sérotypes 1 et 8 sont très limitées en raison du faible nombre d'essais disponibles, mais font l'objet de travaux dont les résultats seront connus dans les prochains mois.

Pour les ovins, l'absence de virémie et l'absence ou la réduction des signes cliniques peuvent généralement être obtenues.

Pour les bovins, les études fournies montrent que, après infection expérimentale d'animaux vaccinés, pour la majorité des vaccins, seule une réduction de la virémie a été mise en évidence. L'efficacité des vaccins pour prévenir les symptômes de la maladie chez les bovins n'a pu être évaluée car dans la plupart des cas, les infections expérimentales en laboratoire n'ont pas permis d'induire ces symptômes.

Les animaux vaccinés peuvent-ils être distingués des animaux malades par sérologie ?

Actuellement, il n'existe pas de méthode permettant de différencier les animaux vaccinés contre la FCO sérotypes 1 et 8 des animaux ayant été infectés par les virus sauvages.

Lors de la vaccination d'animaux asymptomatiques séropositifs ou virémiques vis-à-vis de la FCO, doit-on s'attendre à des effets secondaires ?

Les études des dossiers de demande d'ATU pour les vaccins contre la FCO sérotypes 1 et 8 ont été effectuées sur des animaux séronégatifs. Aucune donnée n'a été fournie sur l'innocuité et l'efficacité de ces vaccins sur des animaux déjà immunisés ou malades y compris les animaux asymptomatiques séropositifs ou virémiques.

Le respect de la voie d'administration et de la dose indiquées dans les RCP a-t-il de l'importance ?

L'innocuité et l'efficacité des vaccins contre la FCO sérotypes 1 et 8 ont été documentées pour les doses et les voies d'administration (SC ou IM selon les vaccins) mentionnées dans les RCP. Aucune donnée n'existe pour un usage en dehors de ce cadre.

Pourquoi faut-il utiliser les flacons de vaccins FCO sérotypes 1 et 8 dans les 24 h ?

Ces vaccins doivent être utilisés immédiatement après ouverture telle que décrit dans le RCP car aucune donnée sur la stabilité n'a été fournie.

Peut-on associer plusieurs vaccins entre eux ?

À l'heure actuelle, aucune information n'est disponible sur la compatibilité des vaccins contre la FCO avec un autre vaccin ou un autre médicament vétérinaire. Cependant, comme il s'agit de vaccins inactivés, rien ne s'oppose à une injection simultanée sous réserve de ne pas mélanger les vaccins et d'assurer leur administration en des points d'injection différents.

Les vaccins peuvent-ils provoquer des avortements ?

Il est très important de différencier la maladie, qui peut provoquer des avortements, du virus vaccinal. Ce dernier est tué et ne peut donc en aucun cas être à l'origine des symptômes généralement attribués à la maladie. En revanche, comme tout médicament, les vaccins inactivés peuvent être à l'origine de réactions générales (hyperthermie, allergie...) qui, elles-mêmes, peuvent entraîner des troubles de la reproduction (la fièvre est connue pour provoquer des avortements). Le stress et la manipulation des animaux peuvent avoir le même impact.

Les vaccins ont-ils un impact sur la fertilité des mâles ?

Pour les mâles, aucune donnée n'est disponible. Dans certains cas, on peut s'attendre à une baisse de productivité réversible pendant quelques jours après vaccination, quand des réactions générales surviennent, mais il est fort peu probable que ces vaccins induisent une perte de qualité durable de la semence. Il suffit donc de gérer ces animaux au mieux, en les laissant au repos quelques jours après vaccination sans les faire saillir ou prélever leur semence dans les jours qui suivent la vaccination.

La pharmacovigilance

- Au 18/09/08, 40 millions de doses ont été livrées depuis mars 2008 pour le sérotype 8, et 11,2 millions de doses pour le sérotype 1.
- Depuis la mise en place de la vaccination, l'Anmv a reçu 216 déclarations d'effets indésirables chez les bovins, et 38 déclarations chez les ovins.
- 1,2 % des animaux impliqués dans ces déclarations sont morts.
- Le lien entre le vaccin administré et la mortalité n'a pu être mis en évidence que dans 9 déclarations.
- L'analyse de ces déclarations a montré que moins d'un animal vacciné sur 50000 est susceptible de présenter un effet indésirable, et que moins d'un animal vacciné sur 200000 est susceptible de mourir.
- Ces incidences sont considérées comme très rares.

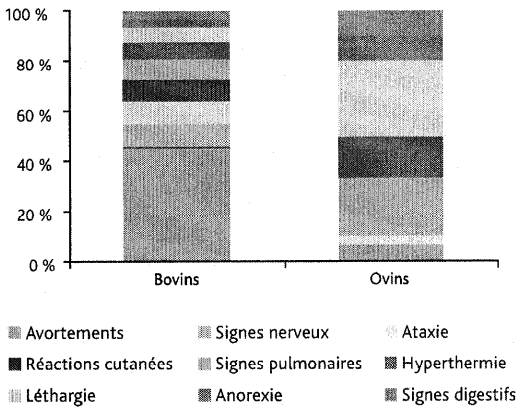
L'utilisation de vaccins en milieu contaminé rend très difficile l'interprétation des déclarations. Sur le terrain, les symptômes de la maladie peuvent être attribués à tort à l'effet du vaccin. On peut ainsi aboutir à une « surdéclaration » d'effets indésirables. Certaines déclarations décrivent des avortements plusieurs jours, voire plusieurs mois après la vaccination. Dans ces conditions, le lien entre l'avortement et la vaccination est très difficile à faire.

Dans environ la moitié des déclarations où la mortalité est décrite, celle-ci se produit dans les 24 heures après la vaccination, et peut être attribuée à une réaction de type anaphylactique.

Lorsque l'information est connue, la survenue d'avortement se produit majoritairement au cours du troisième trimestre de la gestation.

Chez les caprins, à ce jour, aucune déclaration d'effet indésirable suite à la vaccination contre la FCO n'a été recensée.

Signes cliniques les plus fréquemment décrits chez les Bovins et Ovins



Pour permettre une meilleure analyse des déclarations, pensez à préciser:

1. Les caractéristiques des animaux auxquels le médicament a été administré (espèce cible, âge, état de santé, stade de la gestation s'il y a lieu...);
2. Les conditions d'administration;
3. Le schéma posologique retenu (voies, doses, primo-vaccination ou rappel...);
4. Les signes cliniques ou les troubles observés, leur délai d'apparition, leur nature et leur évolution;
5. Les examens complémentaires ou observations disponibles, en particulier toute information relative à l'identification des agents pathogènes;
6. Les informations relatives à l'environnement des animaux pouvant expliquer la réaction:
   - présence de l'affection connue dans l'élevage,
   - arrivée d'animaux dans l'élevage;
7. Toute autre cause pouvant expliquer les signes cliniques observés;
8. Toute information relative aux conditions de conservation du vaccin:
   - produit entamé et conservé au réfrigérateur,
   - produit non conservé au frais alors que cette recommandation figure sur l'étiquetage,
   - produit périmé.

Directeur de publication: Pascale Briand
Directeur associé: Patrick Dehaumont
Comité de rédaction:
Dominique Mourot, Michèle Dagorn, Corinne Tzanavaris, Catherine Sallard, Gwénaelle Voisin

Tirage: 20000 exemplaires
Email: secphv@anmv.afssa.fr
Issn: (en cours)

Consulter les avis et rapports sur : **www.anmv.afssa.fr/pharmacovigilance/**

Pour améliorer la connaissance du médicament, contactez les centres de pharmacovigilance vétérinaire et transmettez-leur vos déclarations de suspicion de manque d'efficacité:

Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de l'Ouest
Atlanpole – La Chantrerie – BP 40706
44307 Nantes Cedex 03
Tél.: 02 40 68 77 39
Fax: 02 40 68 77 41

Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon
École Nationale Vétérinaire de Lyon
1 avenue Bourgelat – BP 83
69280 Marcy l'Étoile
Tél.: 04 78 87 10 40
Fax: 04 78 87 80 12