

Définition d'un cas grave de pharmacovigilance en filière de production organisée

La pharmacovigilance est définie par l'OMS comme la science et les activités en lien avec la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des événements indésirables ou de tout autre problème en lien avec des médicaments.

Dans ce contexte, la collecte et l'évaluation des effets indésirables graves est l'objectif prioritaire de l'Anses-ANMV, afin de pouvoir rapidement prendre les mesures adéquates en cas de risque pour la santé publique.

La réglementation française est axée avant tout sur la gestion des effets indésirables graves. En particulier :

- les vétérinaires ont l'obligation de déclarer les effets indésirables graves qu'ils constatent (ainsi que les effets inattendus)
- les laboratoires pharmaceutiques ont l'obligation de transmettre à l'Anses-ANMV tous les effets indésirables graves portés à leur connaissance sous 15 jours.

L'article Art. R. 5141-92 3 du code de la santé publique transposant en droit national l'article 1^{er} (paragraphe 12) de la directive 2001/82/CE modifiée, définit un effet indésirable grave comme « un effet indésirable qui entraîne la mort, qui est susceptible de mettre la vie en danger, qui provoque des symptômes permanents ou prolongés, qui se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale ou provoque un handicap ou une incapacité important chez l'animal traité ».

La Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire en 2007 puis la Commission Nationale du Médicament Vétérinaire en 2013 ont travaillé sur cette définition en lui apportant des précisions, notamment au sujet des cas graves non mortels (cf. site de l'Anses https://www.anses.fr/fr/system/files/Avis-CNMV-classification-cas-graves-052013_1.pdf).

Mais, la définition légale d'un effet indésirable grave s'applique avant tout à une médecine de type individuel. Lorsqu'il s'agit de traitements collectifs en productions organisées, ces avis préconisaient de prendre en considération les signes cliniques à l'échelle du groupe d'animaux traités et également que la diminution des performances zootechniques puisse être considérée comme étant un effet indésirable grave

Ces critères zootechniques variant d'une espèce à l'autre, un travail de réflexion a donc été mené par l'Anses-ANMV avec ses partenaires des filières porcine, avicole, cunicole et apicole afin de définir des critères objectifs et quantifiables permettant d'évaluer si un effet indésirable en filière industrielle doit être qualifié de grave, ceci dans un double but :

- stimuler la déclaration dans les filières industrielles tout en aidant les vétérinaires concernés à remplir leurs obligations en matière de déclaration ;
- harmoniser les pratiques de classification entre les autorités et les titulaires d'AMM.

Pour la mortalité et les troubles de la reproduction, il a donc été défini, pour les différentes filières et selon les stades physiologiques des animaux, des taux au-delà desquels un événement doit être considéré comme un cas grave.

L'observation de signes cliniques individuels, susceptibles de mettre la vie en danger, permanents ou prolongés, ou provoquant une incapacité importante est difficile à constater sur des lots importants d'animaux. Toutefois ils se traduisent le plus souvent de façon indirecte sur la consommation en eau et/ou en aliment avec des conséquences sur la croissance et ou les performances zootechniques.

En plus de ces cas de mortalité, il a été décidé de retenir également ces critères indirects en fixant, par filière, des taux de baisse de consommation d'eau, d'aliment et/ou de croissance au-delà desquels les conséquences de l'effet indésirable doivent être considérées comme graves et doivent amener à une déclaration.

Les annexes suivantes présentent, filière par filière, les critères de gravité retenus pour qualifier un cas grave en pharmacovigilance dans les filières industrielles.

Annexe 1 : Critères de gravité en élevage porcin

Mortalité

	Taux de mortalité	Référence pour le calcul
Truies	X 4 pendant 1 mois	Taux moyen annuel de l'élevage*
Porcelets sous la mère	X 2	Moyenne des 3 bandes précédentes
Post-sevrage	X 1,5	
Engraissement	X 1,5	

* Exemple pour des truies

Pour une mortalité annuelle de 6% dans un élevage de 100 truies soit une moyenne de 0,5/mois, une perte de 2 truies sur une période d'un mois sera considérée comme un événement grave.

Reproduction

	Critères	Référence pour le calcul
Avortements tardifs	≥ 10% des animaux sur une bande, ou ≥ 10% des animaux sur plusieurs bandes sur un mois avec un minimum de 4 truies	Moyenne des 3 bandes précédentes
Taux de réussite de l'IA	Baisse de 20%	
Mortinatalité	Taux moyen X 2	
Nés vivants	Baisse de 20% du Nombre moyen	

Consommation

	Baisse journalière	Référence pour le calcul
Aliment	≥ 30%	Journées précédentes
Eau	≥ 50%	

Croissance

	Taux de croissance	Référence pour le calcul
Post-sevrage	Baisse de 20 %	Moyenne des 3 bandes précédentes
Engraissement	Baisse de 20 %	

Mortalité

		% mortalité en 1 jour	% mortalité par jour pendant 2 jours consécutifs	
			J	J + 1
DINDES*	Chair claustration	≥ 4	≥ 1	≥ 1
	Chair plein air	≥ 4	≥ 0,5	≥ 0,5
	Future Repro	≥ 4	≥ 0,25	≥ 0,25
	Repro Ponte	≥ 4	≥ 0,25	≥ 0,25
Filière gallus chair	Chair claustration	≥ 4	≥ 1	≥ 1
	Chair plein air	≥ 4	≥ 0,5	≥ 0,5
	Future Repro	≥ 4	≥ 0,25	≥ 0,25
	Repro Ponte	≥ 4	≥ 0,25	≥ 0,25
Filière œuf de conso.	Poulettes	≥ 4	≥ 0,5	≥ 0,5
	En ponte	≥ 4	≥ 0,5	≥ 0,5
	Future Repro	≥ 4	≥ 0,25	≥ 0,25
	Repro Ponte	≥ 4	≥ 0,25	≥ 0,25
PINTADES	Chair claustration	≥ 4	≥ 0,5	≥ 0,5
	Chair plein air	≥ 4	≥ 0,25	≥ 0,25
	Future Repro	≥ 4	≥ 0,25	≥ 0,25
	Repro Ponte	≥ 4	≥ 0,25	≥ 0,25
CAILLES	Chair claustration	≥ 4	≥ 0,5	≥ 0,5
	Chair plein air	≥ 4	≥ 0,25	≥ 0,25
	Future Repro	≥ 4	≥ 0,25	≥ 0,25
	Repro Ponte	≥ 4	≥ 0,25	≥ 0,25
CANARDS	Chair	≥ 2	≥ 0,5	≥ 0,5
	PAG	≥ 2	≥ 0,25	≥ 0,25
	Future Repro	≥ 2	≥ 0,25	≥ 0,25
	Repro Ponte	≥ 2	≥ 0,5	≥ 0,5
OIES	Chair	≥ 2	≥ 0,5	≥ 0,5
	PAG	≥ 2	≥ 0,25	≥ 0,25
	Future Repro	≥ 2	≥ 0,25	≥ 0,25
	Repro Ponte	≥ 2	≥ 1	≥ 1
FAISANS	Quel que soit le stade	≥ 4	≥ 0,25	≥ 0,25
PERDRIX Rouges	Quel que soit le stade	≥ 4	≥ 0,25	≥ 0,25
PERDRIX Grises	Quel que soit le stade	≥ 4	≥ 0,25	≥ 0,25
COLVERTS	Repro et élevage	≥ 4	≥ 0,25	≥ 0,25
PIGEONS	Futurs repro	≥ 4	≥ 1	≥ 1
	Reproducteurs	≥ 4	≥ 0,25	≥ 0,25

*** Exemple pour un élevage de dindes de chair en claustration :**

Avec un taux de mortalité supérieur ou égal à 4% sur une journée, ou un taux de mortalité compris entre 1% et 4% le premier jour et se maintenant entre 1% et 4% à pendant 2 jours ou plus, le vétérinaire consulté, après avoir exclu une cause pathologique et un accident d'élevage ou alimentaire et conclu à une relation possible entre l'administration d'un médicament et les signes observés, est amené à faire une déclaration de cas graves de pharmacovigilance.

Reproduction/Ponte

	Chute de ponte sur 1 jour	Réduction pendant 3 jours successifs			Référence pour le calcul
		J0	J1	J2	
Ponte	≥ 15%	≥ 5%	≥ 5%	≥ 5%	Journées précédentes

Consommation

	Baisse journalière sur 1 jour	Baisse pendant 3 jours successifs			Référence pour le calcul
		J0	J1	J2	
Aliment	≥ 50%	≥ 25%	≥ 25%	≥ 25%	Journées précédentes
Eau	≥ 50%	≥ 25%	≥ 25%	≥ 25%	

Exemple pour la consommation d'eau ou d'aliment :

En cas d'une diminution supérieure ou égale à 50% sur une journée ou comprise entre 25% et 50% le premier jour (J0) et se maintenant entre 25% et 50% à J+1 et à J+2, le vétérinaire consulté, après avoir exclu une cause pathologique et un accident d'élevage ou alimentaire et conclu à une relation possible entre l'administration d'un médicament et les signes observés, est amené à faire une déclaration de cas grave de pharmacovigilance.

Annexe 3 : Critères de gravité en élevage cynicole

Mortalité

	Mortalité en 1 jour	Mortalité totale/bande
Lapines	≥ 4%	≥ 2%/mortalités moyennes des 3 bandes précédentes) X % + 2% Avec X = mortalités moyennes des 3 bandes précédentes
Lapereaux maternité	≥ 5%	
Lapins 5 sem-abattage	≥ 5%	
Pré-cheptel	≥ 4%	

*** Exemples pour les lapines :**

- Si le taux de mortalité des lapines en 1 jour est supérieur ou égal à 4%, l'évènement est considéré comme grave.

- Si le taux moyen de mortalité des lapines est de 3,5% dans les 3 bandes précédentes et que ce taux est de 5,5 % dans la bande suivante, l'évènement est considéré comme grave.

Reproduction

	Baisse	Référence pour le calcul
Ecart mise-bas/palpation	≥ 20%	moyenne des 3 bandes précédentes
Taux de mise-bas	≥ 20%	
Mortinatalité	≥ 50%	
Nés vivants	≥ 30%	

Consommation

	Baisse journalière	Référence pour le calcul
Aliment	≥ 30%	Journées précédentes
Eau	≥ 50%	

Annexe 4 : Critères de gravité en élevage apicole

Compte tenu de la grande diversité des apiculteurs en termes de cheptel et de production, des seuils ont été établis pour caractériser les critères de gravité des effets indésirables à l'échelle du rucher.

Ainsi, les effets indésirables présentés dans cette annexe pourront être considérés comme graves si leur observation atteint les seuils suivants en terme de colonies symptomatiques/colonies traitées au sein d'un même rucher :

Nombre total de colonies traitées dans le rucher	Nombre de colonies exprimant le(s) symptôme(s) dans le rucher
1-5	≥ 1 (100-25%)
6-10	≥ 2 (33-20%)
11-20	≥ 3 (27-15%)
21-40	≥ 4 (19-10%)
>40	≥ 10%

Liste des événements graves en filière apicole

Mortalité

	Critères	Référence
Abeilles	Mortalité massive aigue d'abeilles adultes	> 3000 abeilles (1 litre d'abeilles) retrouvées mortes subitement sous forme d'un tapis devant ou dans la ruche
Colonie	Mortalité de colonie en saison	Colonie considérée comme morte si population résiduelle < 500 abeilles
	Mortalité hivernale	Colonie retrouvée vide ou avec population résiduelle < 500 abeilles en sortie d'hivernage

Altération de la reproduction

	Critères	Référence
Reine	Mortalité ou disparition	Reine retrouvée morte, ou non retrouvée avec absence de ponte durable (>15j) en saison
	Arrêt de ponte prolongé	Absence d'œuf dans la ruche, constatée sur au moins 2 visites réalisées à 15j d'intervalle
	Remérage ou supersédure	Changement de reine par les abeilles elles-mêmes (sans départ de la population) : population forte mais absence de reine et cellules royales en cours de développement
	Colonie bourdonneuse	Couvain exclusivement mâle et remplacement des ouvrières par des faux bourdons
Couvain	Couvain en mosaïque	Apparition de cellules vides ou contenant des larves/nymphes mortes sur plus de 10% de la surface totale du couvain
	Evacuation anormale de larves et/ou de nymphes	Larves et/ou nymphes mortes retrouvées dans ou devant la ruche, dans une quantité correspondant à plus de 10% de la surface totale du couvain

Troubles de la croissance

	Critères	Référence
Population	Affaiblissement/Dépérissement	Diminution progressive de la densité de peuplement, de l'activité de la ruche et de la production de miel
	Dépopulation/Effondrement	Disparition d'une grande partie des abeilles adultes avec présence dans la ruche d'une population très réduite d'abeilles avec présence de couvain, de réserves de miel et de pollen en quantité
Abeilles	Malformations des abeilles adultes	Observation d'abeilles malformées dans la ruche (ailes déformées, abdomen raccourci...) dans une proportion dépassant 6 abeilles malformées pour une population de 10.000 individus

Niveau d'infestation parasitaire

	Critères	Référence
Population de varroas en entrée/sortie d'hivernage	Détection >1 varroa/300 abeilles ouvrières	Suivi du taux d'infestation par comptage des varroas sur un prélèvement de 300 ouvrières après lavage à l'alcool, au détergent ou sucre glace, ou après gazage au CO ₂
	Chutes >0.5 varroa/jour	Suivi du taux d'infestation par comptage des chutes naturelles de varroas sur langes graissés ou encollés, placés sous un plancher grillagé
Population de varroas en saison	Détection >15 varroas/300 abeilles ouvrières	Suivi du taux d'infestation par comptage des varroas sur un prélèvement de 300 ouvrières après lavage à l'alcool, au détergent ou sucre glace, ou après gazage au CO ₂
	Chutes >8 varroas/jour	Suivi du taux d'infestation par comptage des chutes naturelles de varroas sur langes graissés ou encollés, placés sous un plancher grillagé
	>5% d'infestation du couvain de mâles en début de printemps	Comptage des varroas dans les cellules ou sur les larves/nymphes après désoperculation de 200 cellules de couvain de mâle