

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR
ECOLE INTER ETATS DES SCIENCES ET MEDECINE VETERINAIRES
(E.I.S.M.V.)

Année 2014



N° 14

**ETAT DES LIEUX SUR LA PHARMACOVIGILANCE ET
LA TRAÇABILITE DU MEDICAMENT VETERINAIRE
AU TOGO**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 30 Juillet 2014 à 09h devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de Dakar pour obtenir le grade de :

DOCTEUR EN MEDECINE VETERINAIRE

(DIPLOME D'ETAT)

Par

KOMBATE Kongna

Né le 17 Février 1981 à KPONG (REPUBLIQUE DU TOGO)

Jury

Président :	M. Bernard Marcel DIOP	Professeur à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontologie de Dakar
Rapporteur de thèse :	M. Serge Niangoran BAKOU	Maître de Conférences Agrégé à l'EISMV de Dakar
Membres :	M. Ayayi Justin AKAKPO	Professeur à l'E.I.S.M.V de Dakar

Directeur de thèse : M. Assiongbon TEKO-AGBO, Chargé de la recherche au LACOMEV de l'E.I.S.M.V

Co-directeur de thèse : M. Abdou Moumouni ASSOUMY, Assistant à l'EISMV de Dakar



**ECOLE INTER-ETATS DES SCIENCES ET MEDECINE VETERINAIRES
DE DAKAR**

BP : 5077-DAKAR (Sénégal)

Tel : (00221) 33 865 10 08 Télécopie (221) 825 42 83

COMITE DE DIRECTION

LE DIRECTEUR GENERAL

Professeur Louis Joseph PANGUI

LES COORDONNATEURS

Professeur Germain Jérôme SAWADOGO

Coordonnateur des Stages et des Formations Post-Universitaires

Professeur Yalacé Yamba KABORET

Coordonnateur de la Coopération Internationale

Professeur Serge Niangoran BAKOU

Coordonnateur des Etudes et de la Vie Estudiantine

Professeur Yaghoubba KANE

Coordonnateur de la Recherche/Développement

Année Universitaire 2013 - 2014

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PRODUCTIONS ANIMALES

Chef de département: Papa El Hassane DIOP, Professeur

<p>ANATOMIE–HISTOLOGIE–EMBRYOLOGIE M. Serge Niangaran BAKOU, Maître de Conférences Agrégé M. Gualbert Simon NTEME ELLA, Maître Assistant M. Jean Narcisse KOUAKOU, Vacataire Mlle Ghislaine MBEURONODJI, Monitrice</p> <p>CHIRURGIE-REPRODUCTION M. Papa El Hassane DIOP, Professeur M. Alain Richi Kamga WALADJO, Maître Assistant M. Salifou KABORE, Moniteur</p> <p>ECONOMIE RURALE ET GESTION M. Walter OSSEBI, Assistant Mlle Carole NKOUATCANG NYONSE, Monitrice</p>	<p>PHYSIOLOGIE-PHARMACODYNAMIE-THERAPEUTIQUE M. Moussa ASSANE, Professeur M. Rock Allister LAPO, Maître Assistant</p> <p>PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES M. Germain Jérôme SAWADOGO, Professeur M. Adama SOW, Maître Assistant M. Zounongo Marclin ZABRE, Vacataire</p> <p>ZOOTECHE – ALIMENTATION M. Ayao MISSOHOU, Professeur M. Simplicite AYSSIWEDE, Maître Assistant M. Bekpable BANGUE LAMBONI, Moniteur</p>
---	---

DEPARTEMENT DE SANTE PUBLIQUE ET ENVIRONNEMENT

Chef de département: Rianatou BADA ALAMBEDJI, Professeur

<p>HYGIENE ET INDUSTRIE DES DENREES ALIMENTAIRES D’ORIGINE ANIMALES (HIDAOA) M. Serigne Khalifa Babacar SYLLA, Maître Assistant Mlle Bellancille MUSABYEMARIYA, Maître Assistante</p> <p>MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-PATHOLOGIE INFECTIEUSE Mme Rianatou BADA ALAMBEDJI, Professeur M. Philippe KONE, Maître Assistant</p> <p>PARASITOLOGIE-MALADIES PARASITAIRES-ZOOLOGIE APPLIQUEE M. Louis Joseph PANGUI, Professeur M. Oubri Bassa GBATI, Maître Assistant M. Jean HAKIZIMANA, Moniteur</p>	<p>PATHOLOGIE MEDICALE-ANATOMIE PATHOLOGIQUE-CLINIQUE AMBULANTE M. Yalacé Yamba KABORET, Professeur M. Yaghoub KANE, Maître de Conférences Agrégé Mme Mireille KADJA WONOU, Maître Assistante M. Abdourahmane SECK, Moniteur M. Omar FALL, Docteur Vétérinaire Vacataire M. Alpha SOW, Docteur Vétérinaire Vacataire M. Abdoulaye SOW, Docteur Vétérinaire Vacataire M. Ibrahima WADE, Docteur Vétérinaire Vacataire M. Charles Benoît DIENG, Docteur Vétérinaire Vacataire</p> <p>PHARMACIE-TOXICOLOGIE M. Assionbon TEKOU AGBO, Chargé de recherche M. Gilbert Komlan AKODA, Maître Assistant M. Abdou Moumouni ASSOUMY, Assistant</p>
--	--

DEPARTEMENT COMMUNICATION

Chef de département: Yalacé Yamba KABORET, Professeur

<p>BIBLIOTHEQUE Mme Mariam DIOUF, Ingénieur Documentaliste(Vacataire) Mlle Ndella FALL, Documentaliste</p> <p>SERVICE AUDIO-VISUEL M. Bouré SARR, Technicien</p>	<p>OBSERVATOIRE DES METIERS DE L’ELEVAGE (O.M.E.)</p>
--	--

SCOLARITE

<p>M. Théophraste LAFIA, Chef de Scolarité M. Mohamed Makhtar NDIAYE, Stagiaire Mlle Astou BATHILY, Stagiaire</p>

DEDICACES

JE RENDS GRACE A DIEU LE TOUT PUISSANT, LE MISERICORDIEUX MAITRE DE L'UNIVERS, L'OMNIPOTENT ET L'OMNISCIENT. IL EST L'UNIQUE QUI A FAIT DE MOI CE QUE JE SUIS AUJOURD'HUI ET MON AVENIR EST ENTRE SES MAINS.

JE DEDIE CE MODESTE TRAVAIL

A feu mon papa **KOMBATE Laré**. J'aurais bien voulu que tu sois à mes côtés pendant ma prestation de serment, mais le Créateur en a décidé autrement. Je ne trouverai jamais les mots qu'il faut pour te témoigner mon amour. Saches que je ne t'oublierai jamais. Je te rassure que tes efforts ne resteront pas vains. Puisse Dieu, le Miséricordieux t'accorder le Paradis.

A ma mère chérie Thérèse

Adorable Maman, tendresse, affection, voici ce que tu as toujours été pour moi. Merci pour l'éducation que tu m'as inculquée et pour l'affection avec laquelle tu m'as bercée. Tu ne cesses d'intercéder par tes prières en ma faveur et tes bénédictions ont été déterminantes pour le parachèvement de mes études. Ce travail est le tien.

Que DIEU t'accorde longévité et santé afin que tu puisses bénéficier des fruits de l'arbre que tu as su bien entretenir.

A mes oncles et tantes. Ce travail, je le veux comme témoin de l'exemple que vous avez représenté pour moi. Considérez-le comme les résultats de vos immenses sacrifices. Je ne saurais comment vous remercier. Reconnaissance éternelle.

A mes frères. Votre bravoure et détermination pour ma réussite malgré les conditions difficiles de la vie témoigne de votre esprit de solidarité et le souci du bien-être de la famille. Ce travail est le votre. Que Dieu vous accorde plus de sagesse et bénisse votre progéniture.

A mes grandes sœurs. Ma réussite a toujours été votre préoccupation. Que Dieu bénisse les fruits de vos entrailles et vous accorde, à chacune, ce que son cœur désire.

Au frère **Simon DIMAGUIDE**, Pasteur de la Mission Méthodiste Coréenne au Togo, ma réussite a toujours occupé la première place dans vos requêtes de prière. Que le Tout Puissant vous comble de son onction et bénisse votre ministère.

Aux Pasteurs **AITIGA, EZEKIEL** à Lomé, le Pasteur **FELIX** de Béthel, le Dieu que nous adorons est vivant et agit. Que le tout puissant vous comble de son onction et bénisse votre ministère.

A tous les membres de l'Eglise pentecôte de Dapaong (Assemblée de Kpong). Votre assistance spirituelle et financière a contribué à la réalisation de mon rêve. Que la bénédiction du Créateur soit votre portion.

Aux Eglises Apostolique Vision Glorieuse du Togo (Assemblée d'Akosombo à Lomé) et l'Eglise des assemblées de Dieu de Béthel à Dakar. Votre assistance spirituelle témoigne de votre amour pour moi. Que le tout puissant vous bénisse.

Au Groupe Biblique Universitaire (GBU), cellule de l'EISMV. Vos prières et encouragements m'ont permis inébranlable durant tout ce temps que nous avons passé ensemble. Que Dieu agrandisse la cellule, fortifie ses membres dans la foi et dans la communion fraternelle.

A mes frères **DJAME Yenale Jean, KOMBATE Tchable, LENE Yendoukoi Joseph, Blimpo Kona Jérémie**. Je n'oublierai jamais les tribulations que nous avons traversées. Vous m'avez toujours assisté durant les périodes difficiles par vos encouragements et surtout vos prières. Nous avons commencé cette longue lutte ensemble. Rendons grâce à Dieu pour le résultat obtenu et prions pour qu'il nous accorde la grâce de rester ferme dans la foi. Nous sommes ensemble.

A mon oncle **DJIDAME Ignace**. Ce travail, je le veux comme témoin de l'exemple que tu as représenté pour moi. Considère-le comme les résultats de tes immenses sacrifices. Je ne saurais comment te remercier. Reconnaissance éternelle tonton.

A mes fils et filles. Je vous aime. Sachez qu'on ne considère pas l'homme selon ses origines mais selon son travail. Coucou à vous.

A mes frères Diacre Modeste, à Dapoang, **DJAME Mintril, Modeste** à Abidjan. Vos conseils et soutient moral m'ont permis d'arriver au bout du tunnel. Que Dieu vous bénisse dans vos projets.

A celle qui viendra combler le vide de ma vie, je ferai de toi la femme la plus heureuse de la planète terre.

A mes amis (es) si chers (es) de l'EISMV : **BAGNA Binamlé, TARE Titatiféi powè, BANGE LAMBONI Bèkpable, SANNI Y. Justine, DOSSO Sinaly, Malike OROUSEKOU, DAGO A. Joëlle, NKWATCHANG N. Carole, MARANCANE A.Yacouba et KOMBOULIGOU Dialenli.** Amis(es)des moments difficiles, vous m'avez beaucoup aidé à surpasser les difficultés par votre présence à mes côté à chaque instant. J'ai apprécié l'estime et la confiance que vous m'avez témoigné. Soyez convaincus qu'elles sont réciproques. Merci très chers (es) amis (es) et que notre solidarité et amitié puissent rester inébranlables.

A mes aînés de l'EISMV : **Prof Ayayi AKAKPO, Prof Ayao MISSOHOU, Dr Oubri Bassa GBATI, Dr TEKO-AGBO Assiongbon, Dr AKODA Komlan, Dr Alain Richi Kamga WALADJO, Dr Simplicite AYSSIWEDE et Dr Rock Allister LAPO.** Vos conseils et soutient moral m'ont permis d'arriver jusqu'au bout de cette formation, sincères remerciements.

Au parrain des étudiants togolais à l'EISMV, Dr Gualbert Simon NTEME ELLA. Je n'oublierai jamais le bien que vous nous avez fait dès notre arrivée à l'EISMV. Vous avez su remonter notre moral pendant ces périodes de stress en ces mots : « **impossible n'est pas togolais** ». Que Dieu vous accorde ce que votre cœur désire.

A tous mes amis (es) de Dakar, de Lomé et d'ailleurs dont je préfère taire les noms de peur d'en oublier. Je vous aime et vous dédie ce travail.

Aux membres du clan des ***Dinosorus-Erasmus mundus*** de la 41^{ème} promotion. A ce nom, je donne la signification de « **bénis par le Dieu des bourses** ». Assurons notre pérennité. Vous êtes magnifiques et adorables.

A mes amis de l'université de Lomé. Je n'oublierai jamais les bons moments passés ensembles. Cette période de séparation n'est qu'une pause. Nous nous reverrons très bientôt pour la suite.

Au Prof accompagnateur Mr Moussa ASSANE et Dr Malik SENE, Parrain de la 41^{ème} promotion. Je suis fière et honoré d'appartenir à cette promotion bénie. Vous resterez toujours un model pour moi.

A ma très chère promotion, la 41^{ème}. Je me demande souvent ce que j'aurai perdu si j'étais dans une autre que toi. Mon rêve est réalisé au travers de toi. C'est pour quoi je te qualifie de «**bénie parmi les promotions** ».

A la promotion de master de Production Animale et Développement Durable 2013-2014 de l'EISMV de Dakar particulièrement la spécialité Economie et Politique de L'Elevage. La richesse de ce petit parcours est pour moi inoubliable.

A tou(te)s mes petit(e)s frères et sœurs de la communauté togolaise à l'EISMV de Dakar, sachez que notre réussite à l'EISMV est un apport de pierre à l'édifice de notre patrie. J'ai apprécié l'estime et la confiance que vous m'avez témoignée. Soyez convaincus qu'elles sont réciproques. Merci très chers cadets et que notre solidarité et amitié puissent rester inébranlables.

A Clémence LARE, Koffi M. ABODI, Solange ABOMA, Clémence FIATSI, et André P. BEDEKELABOU. Seul Dieu vous rendra la récompense pour votre service rendu. Considérez ce travail comme le votre. Je ne vous oublierai jamais.

A tous les membres de la CESTES, vous êtes les membres de ma famille ici au Sénégal. Seule l'union fait la force. Je vous porte dans mon cœur

Aux autres amis qui ont participé à la lecture de ce travail : **Madi SAVADOGO, KADRE et Leticia.** Que Dieu vous comble de ses bénédictions.

A tous les étudiants de la communauté béninoise de l'EISMV. Je ne s'aurai mettre une limite entre nous. Nous sommes ensemble.

A l'**Amicale des Etudiants Vétérinaires de Dakar (AEVD)**. Tu me resteras inoubliable.

A **tous nos illustres maîtres de l'EISMV**, pour la qualité de leur enseignement et leur dévouement indéfectible à la science.

A **ma patrie le Togo**. Pour tes efforts dans le sens du développement par l'éducation de ses enfants, je te dois particulièrement la totalité de ma formation et je promets de participer à ta construction.

A **mon pays hôte, le Sénégal**. Je me suis senti chez moi durant tout mon séjour par ta téréanga légendaire.

REMERCIEMENTS

Mes sincères remerciements :

- ❖ A monsieur le Directeur Général de l'EISMV, Professeur Louis Joseph PANGUI
- ❖ A mes encadreurs, pour leurs conseils et disponibilité
Dr Assiongbon TEK0-AGBO, Chargé de recherche au LACOMEV de l'E.I.S.M.V
Dr Komlan AKODA, maître assistant à l'EISMV
Dr Abdou Moumouni ASSOUMY, assistant à l'EISMV
- ❖ Aux Professeurs Ayayi AKAKPO, Bernard Marcel DIOP et Serge Niangoran BAKOU, pour leur disponibilité
- ❖ A Dr Gualbert Simon NTEME ELLA pour ses conseils
- ❖ Au Directeur de l'Elevage du Togo, Komla B. BATAWI
- ❖ Au Directeur des Bourses et Stages LAMBONI-TCHABLINTETE Arsouma
- ❖ A Dr KOMBIAGOU Kinam et tout le personnel de la Direction de l'Elevage à Lomé pour leur disponibilité et leur aide
- ❖ A tous les aînés exerçant la profession vétérinaire au Togo : Dr BANGUE Lamboni Botoïka, Dr KULO Abalo, Mme AKIBODE, Dr AWUITOR Kouma, Dr PEWE Koffi, Dr MAWUENA Koffitsès Innocent, Dr MABALO Kossi, Dr NIKABOU Gbati, Dr KOMBATE Labli Ignace, Dr AKPOTO Kokouvi, Dr APEDJINOUE F. Kossi, Dr DJABAKOU Komlan, Dr GUITOBA Batawuila, Dr HOUNPKATI, Dr IHOUE Griffith, Dr KLIKO Komlanvi, Dr SANT'ANA Abass, Dr TETHEH Ayivi, Dr TOFFA Koffi John, Dr TSEDRE, Dr KOLANI Anani, Dr BOMBOMA-KAMPATIBE Pikabé et Dr SABI Sourou
- ❖ A tous nos maîtres de l'EISMV pour la qualité des enseignements reçus
- ❖ A notre Professeur accompagnateur Moussa ASSANE

- ❖ A Madame DIOUF, responsable de la Bibiothèque de l'EISMV
- ❖ A l'Intendant pour sa diponobilité
- ❖ A tout le personnel administratif et technique de l'EISMV
- ❖ Aux vigiles et à tous les agents d'entretien de l'EISMV
- ❖ A l'AEVD

A NOS MAITRES ET JUGES

A notre Maître et Président de jury, M. Bernard Marcel DIOP

Professeur à la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto- Stomatologie de Dakar

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider notre jury de thèse. Votre abord facile et la spontanéité avec laquelle vous avez répondu à notre sollicitation nous ont beaucoup marqués. Trouvez ici l'expression de nos sincères remerciements et de notre profonde gratitude. Hommage respectueux.

A notre Maître et rapporteur de thèse, M. Serge Niangoran BAKOU Maître de Conférences Agrégé à l'EISMV de Dakar

Maître, vous restez pour nous un model de rigueur dans le travail et d'abnégation. Nous gardons de vous, l'image d'un père très attentionné. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre profonde gratitude.

A notre Maître et juge, Monsieur Justin Ayayi AKAKPO Professeur à l'EISMV de Dakar.

Vous avez accepté avec spontanéité de siéger dans ce jury de thèse malgré vos nombreuses occupations. Enseignant, vous nous avez impressionnés. Votre rigueur scientifique, vos qualités humaines et votre disponibilité nous ont marqué durant notre passage à l'EISMV. Soyez assuré, honorable maître, de notre éternelle reconnaissance et de nos sincères remerciements.

A notre Directeur de thèse, M. Assiongbon TEK0-AGBO Chargé de recherche au LACOMEV de l'E.I.S.M.V de l'EISMV.

Vous nous avez inspiré, aidé et encouragé dans notre travail. Les moments passés ensemble nous ont permis de découvrir en vous l'exemple même de la bienveillance et de l'amour pour le travail bien fait. Vos conseils nous ont servi et continueront toujours à nous orienter. Cher maître recevez ici, nos chaleureux remerciements et soyez assuré Monsieur, de notre profonde considération.

A notre Co-directeur de thèse, Dr Moumouni Abdou ASSOUMY, Assistant à l'EISMV de Dakar.

Vous nous avez inspiré, aidé et encouragé dans notre travail. Les moments passés ensemble nous ont permis de découvrir en vous l'exemple même de la bienveillance et de l'amour pour le travail bien fait. Vos conseils nous ont servi et continueront toujours à nous orienter. Cher maître recevez ici, nos chaleureux remerciements et soyez assuré Monsieur, de notre profonde considération.

« Par délibération, la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto - Stomatologie et l'Ecole Inter – Etats des sciences et Médecines Vétérinaires de Dakar ont décidé que les opinions émises dans les dissertations qui leurs sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner aucune approbation ni improbation ».

LISTE DES ABREVIATIONS

- ❖ **%** : Pourcentage
- ❖ **ADR** : L'Accord européen relatif au transport international des marchandises Dangereuses par Route
- ❖ **ADMET** : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité
- ❖ **AFSSA** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
- ❖ **AINS** : Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens
- ❖ **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- ❖ **ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- ❖ **ATCvet** : Système de classification anatomique, thérapeutique et chimique des médicaments Vétérinaires
- ❖ **AVEP-Togo** : Association des Vétérinaires Privés du Togo
- ❖ **CEE** : Communauté Economique Européenne
- ❖ **CEESA** : Centre Européen d'Etudes pour la Santé Animale
- ❖ **CHMP** : Comité des Médicaments à Usage Humain
- ❖ **CPV** : Centre de Pharmacovigilance pour les médicaments à usage vétérinaire

- ❖ **CRMV** : Comité Régional du Médicament Vétérinaire
- ❖ **DCVR** : Direction du Contrôle Vétérinaire Régionale
- ❖ **DE** : Direction de l'Élevage
- ❖ **DEFRA** : Department for Environment, Food and Rural Affairs
- ❖ **DES** : Diétylstibestrol
- ❖ **DRAEP** : Directions Régionales de l'Agriculture, de l'Élevage et de la Pêche
- ❖ **EDI** : Echange de Données Informatiques
- ❖ **EISMV** : Ecole Inter-Etats des Sciences et Médecine Vétérinaires
- ❖ **IFAH** : Fédération Internationale pour la Santé Animale
- ❖ **ISO** : Organisation Internationale de la Normalisation (International Standard of Organisation)
- ❖ **LACOMEV** : Laboratoire de Contrôle des Médicaments Vétérinaires
- ❖ **LMR** : Limites Maximales de Résidus
- ❖ **MAEP** : Ministère de l'Agriculture, de l'Élevage et de la Pêche

- ❖ **MCC** : Conseil de Contrôle des Médicaments
- ❖ **MGA** : Melengestrol acetate (Acétate de Méléngestrol)
- ❖ **OIE** : Organisation Mondiale de la Santé animale
- ❖ **PEC** : Predicted Environmental Concentration
- ❖ **PIB** : Produit Intérieur Brut
- ❖ **PSUR** : Rapport périodique actualisé relatif à la sécurité, en anglais periodic safety update report

- ❖ **RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit
- ❖ **SMPV** : Service du Médicament et de la Profession Vétérinaires
- ❖ **SNGTV** : Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires
- ❖ **UEMOA** : Union Economique et Monétaire Ouest Africaine
- ❖ **EAN** : European Article Numbering
- ❖ **VICH** : Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques d'enregistrement des médicaments vétérinaires
- ❖ **VMD** : Veterinary Medicine Directorate
- ❖ **VP & MIC** : Centre d'Informations sur les Médicaments et de Pharmacovigilance Vétérinaire

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition du marché de médicaments vétérinaires en fonction des continents (VETNOSIS, 2010)	10
Figure 2 : Répartition du marché de médicaments vétérinaire en fonction des classes thérapeutiques	10
Figure 3 : Parts respectives des différents laboratoires pharmaceutiques vétérinaires. 12	
Figure 4 : Pourcentage des médicaments vétérinaires vendus en fonction de la classe thérapeutique.....	16
Figure 5 : Version simplifiée de l'arbre décisionnel de la Phase I.....	30
Figure 6 : Lien de causalité entre la spécialité et les effets indésirables observés en France en 2003	44
Figure 7 : Localisation des lieux d'enquêtes	61
Figure 8 : Répartition des cas d'effets indésirables par espèce animale.....	76
Figure 9 : Répartition des effets indésirables par classe thérapeutique	76
Figure 10 : Boite d'ornipural avec la composition, le n° de lot et la date de peremption	77
Figure 11 : Répartition chez l'animal des types d'effets indésirables constatés	78
Figure 12 : Répartition chez l'animal des types d'effets indésirables constatés par classe thérapeutique	78
Figure 13 : Répartition des types d'effets indésirables par espèce animale	79
Figure 14 : Répartition des effets indésirables par année d'apparition	80
Figure 15 : Répartition des types d'inefficacités présumées	81
Figure 16 : Répartition des déclarations des effets indésirables et inefficacités présumées chez l'animal.....	84
Figure 17 : Répartition des acteurs en fonction de leur degré de connaissance des sur la pharmacovigilance vétérinaire	85
Figure 18 : Répartition des acteurs en fonction de leur degré de connaissance sur la traçabilité des médicaments vétérinaires.	88
Figure 19 : Répartition des informations enregistrées dans le registre d'élevage	91

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Répartition du marché de médicaments vétérinaires en fonction des espèces animales	11
Tableau II : Répartition des grossistes distributeurs et cliniciens vétérinaires privés au Togo.	15
Tableau III : Résistance acquise très fréquente chez les animaux de compagnie (> 20 % résistance).....	27
Tableau IV: Facteurs incitant à la surveillance des médicaments ..	34
Tableau V : Table de décision combinant les critères chronologiques (C) ..	41
Tableau VI : Table de décision combinant les critères sémiologiques (S).....	42
Tableau VII : Table de décision de l'imputabilité intrinsèque	43
Tableau VIII : Répartition de cas d'effets indésirables chez l'homme au Togo	82
Tableau IX: Déclaration d'effets indésirables et de suspicions d'inefficacité des médicaments vétérinaires.....	83

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	5
CHAPITRE I : GENERALITES SUR LE MEDICAMENT VETERINAIRE ...	6
I-1. DEFINITION DU MEDICAMENT VETERINAIRE	6
I-2. ETAPES DE DEVELOPPEMENT D'UN MEDICAMENT VETERINAIRE	6
I-2-1. Phase de recherche	6
I-2-2. Phase préclinique	6
I-2-3. Phase clinique	7
I-2-3-1. Etudes cliniques chez l'homme	7
I-2-3-2. Etude clinique chez l'animal	7
CHAPITRE II : MARCHE DE MEDICAMENT VETERINAIRE	9
II-1. MARCHE MONDIAL DU MEDICAMENT VETERINAIRE	9
II-1-1. Evolution du marché mondial des médicaments vétérinaires	9
II-1-2. Répartition du marché mondial des médicaments vétérinaires	9
II-1-2-1. Répartition en fonction des continents	9
II-1-2-2. Répartition en fonction des classes thérapeutiques	10
II-1-2-3. Répartition du marché de médicaments vétérinaires en fonction des espèces animales	11
II-1-3. Onze premières firmes pharmaceutiques des médicaments vétérinaires	11
II-2. MARCHE OFFICIEL DES MEDICAMENTS VETERINAIRES EN AFRIQUE SUBSAHARIENNE	12
II-3. MARCHE OFFICIEL DES MEDICAMENTS VETERINAIRES DANS L'ESPACE UEMOA	12
II-4. MARCHE OFFICIEL DES MEDICAMENTS VETERINAIRES AU TOGO	13
II-4-1. Règlementation du marché des médicaments vétérinaires au Togo	13
II-4-2. Maillons du marché de médicaments vétérinaires au Togo	13
II-4-3. Origine des médicaments vétérinaires vendus sur le marché officiel au Togo	13

II-4-4. Procédure d'importation et de distribution de médicaments vétérinaires au Togo	14
II-4-5. Effectif total et répartition des Cliniciens-Praticiens et Grossistes-Répartiteurs au Togo.....	14
II-4-6. gammes de médicaments vétérinaires dominantes sur le marché togolais	15
II-5. CIRCUIT PARALLELE DES MEDICAMENTS VETERINAIRES EN AFRIQUE SUBSAHARIENNE.....	16
II-6. QUALITE D'UN MEDICAMENT VETERINAIRE.....	17
II-6-1. Définition de la qualité.....	17
II-6-2. Critère de qualité des médicaments vétérinaires	17
II-6-3. Qualité des médicaments vétérinaires en circulation dans l'espace UEMOA	17
II-6-4. Qualité des médicaments vétérinaires en circulation au Togo	18
CHAPITRE III : EFFETS NOCIFS DES MEDICAMENTS VETERINAIRES	19
.....	19
III-1. TOXICITE DES MEDICAMENTS VETERINAIRES	19
III-1-1. Définition.....	19
III-1-2. Types de toxicité	19
III-1-2-1. Toxicité aiguë.....	19
III-1-2-2. Toxicité chronique	19
III-2. EFFETS INDESIRABLES DES MEDICAMENTS VETERINAIRES ...	20
III-2-1. Classification des effets indésirables.....	20
III-2-1-1. Effet indésirable grave.....	20
III-2-1-2. Effet indésirable inattendu.....	20
III-2-1-3. Effet suite à une utilisation hors recommandation	21
III-2-1-4. Effet indésirable chez l'être humain	21
III-2-2. Facteurs à l'origine des effets indésirables des médicaments vétérinaires	21
III-2-2-1. Facteurs intrinsèques au médicament.....	21
III-2-2-2. Facteurs dus à l'association médicamenteuse	22
III-2-2-3. Facteurs liés à l'individu	22
III-2-2-4. Facteurs écologiques	23

III-3. RISQUES DES MEDICAMENTS VETERINAIRES SUR L'ANIMAL	23
III-3-1. Risque tératogène et embryo-toxique	23
III-3-2. Risque cancérigène	24
III-3-3. Risque immunotoxique	24
III-4. RISQUE SANITAIRE	25
III-4-1. Risque d'antibiorésistance	25
III-4-2. Résidus médicamenteux	27
III-4-3. Ecotoxicité	29
III-4-3-1. Devenir des médicaments vétérinaires dans l'environnement	29
III-4-3-1-1. Impact sur la faune	31
III-4-3-1-2. Impact sur la flore	32
CHAPITRE IV : PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE	33
IV-1. GENERALITES SUR LA PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE	33
IV-1-1. Définition	33
IV-1-2. Historique de la pharmacovigilance	33
IV-1-3. Objectifs et missions de la pharmacovigilance vétérinaire	35
IV-1-3-1. Objectifs	35
IV-1-3-2. Mission	35
IV-1-4. Déclaration des effets indésirables des médicaments vétérinaires	36
IV-1-4-1. Importance de la déclaration des effets indésirables	36
IV-1-4-2. Déclarations à faire	36
IV-1-5. Recueil, enregistrement et évaluation des effets indésirables et/ou manque d'efficacité	37
IV-1-5-1. Recueil	37
IV-1-5-1-1. Définitions importantes	37
IV-1-5-1-1-1. Notification	37
IV-1-5-1-1-2. Notificateur et fiche de notification	37
IV-1-5-1-2. Informations nécessaires pour la notification des cas d'effet indésirable ou d'inefficacité des médicaments vétérinaires	37
IV-1-5-1-3. Procédure de recueil des données	38
IV-1-5-2. Enregistrement des données	39
IV-1-5-3. Evaluation des données	39

IV-2. IMPUTATION EN PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE	40
IV-2-1. Définition	40
IV-2-2. Principes de base des méthodes d'imputabilité	40
IV-2-2-1. Imputabilité intrinsèque	40
IV-2-2-2. Imputabilité extrinsèque.....	43
IV-2-3. Bilan d'imputabilité.....	44
IV-2-4. Mesures correctives après imputation.....	44
IV-3. LIMITES ET OBSTACLES DE LA PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE	45
IV-3-1. Définition de la sous-notification.....	45
IV-3-2. Conséquences de la sous-notification.....	45
IV-4. ORGANISATION DE QUELQUES SYSTEMES DE PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE	46
IV-4-1. Système britannique de pharmacovigilance vétérinaire.....	46
IV-4-2. Système sud africain de pharmacovigilance vétérinaire.....	47
IV-5. IMPORTANCE DE LA TRAÇABILITE EN PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE	47
IV-5-1. Définition de la traçabilité	47
IV-5-2. Importance de la traçabilité des médicaments vétérinaires	48
IV-5-3. Moyens techniques.....	50
IV-5-4. Limites et obstacles de la traçabilité	51
IV-5-4-1. Limite de la traçabilité.....	51
IV-5-4-2. Les obstacles à la traçabilité.....	52
CHAPITRE V : GESTION DU RISQUE.....	54
V-1. GESTION DU RISQUE SUR LES ANIMAUX ET LES HUMAINS	54
V-2. GESTION DU RISQUE SUR L'ENVIRONNEMENT	55
V-3. PLACE DE LA TRAÇABILITE DANS LA GESTION DU RISQUE.....	56
V-3-1. Information.....	56
V-3-2. Sécurité sanitaire.....	57
V-4. COMMUNICATION SUR LE RISQUE.....	57
Conclusion partielle	59

DEUXIEME PARTIE : PHARMACOVIGILANCE ET TRACABILITE DES MEDICAMENTS VETERINAIRES AU TOGO.....	60
CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES	61
I-1. ZONE ET PERIODE D’ETUDE.....	61
I-2. MATERIEL.....	62
I-3. METHODES	62
I-3-1. Enquête exploratoire	62
I-3-2. Enquête descriptive transversale	63
I-3-2-1. Identification du public cible	63
I-3-2-2. Collecte de données	63
I-3-2-3. Saisie et analyse des données.....	64
CHAPITRE II : RESULTATS	65
II-1. ETATS DES LIEUX SUR LA PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE	65
II-1-1. Textes réglementaires instituant la pharmacie vétérinaire au Togo....	65
II-1-2. Textes réglementaires instituant la pharmacovigilance vétérinaire au Togo.....	69
II-1-2-1. Textes communautaires sur la pharmacovigilance vétérinaire	69
II-1-2-1-1. Règlement.....	70
II-1-2-1-2. Directive	71
II-1-3. Structures pouvant exercer des activités relatives à la pharmacovigilance vétérinaire au Togo	72
II-1-3-1. Direction de l’Elevage	73
II-1-3-2. Directions Régionales de l’Agriculture, de l’Elevage et des Pêches	74
II-1-4. Effets indésirables et suspicions d’inefficacité des médicaments vétérinaires chez l’animal et l’homme	75
II-1-4-1. Effets indésirables survenus chez l’animal	75
II-1-4-1-1. Espèces animales concernées.....	76
II-1-4-1-2. Classes thérapeutiques incriminées	76
II-1-4-1-3. Modalités d’utilisation des médicaments vétérinaires incriminés	77
II-1-4-2-4. Effets indésirables constatés.....	77

II-1-4-1-4-1. Type d'effets indésirables constatés	77
II-1-4-1-4-2. Répartition des effets indésirables constatés par classe thérapeutique	78
II-1-4-1-4-3. Répartition des effets indésirables constatés par espèce animale.....	79
II-1-4-1-4-4. Répartition des cas d'effets en fonction des années d'apparition.....	79
II-1-4-1-4-5. Evolution des effets indésirables	80
II-1-4-2. Suspensions d'inefficacité survenue chez l'animal	80
II-1-4-2-1. Espèces animales concernées.....	80
II-1-4-2-2. Classes thérapeutiques incriminées	80
II-1-4-2-3. Modalités d'utilisation des médicaments incriminés	80
II-1-4-2-4. Traduction de la suspicion d'inefficacité	81
II-1-4-2-5. Evolution	81
II-1-4-3. Effets indésirables survenus chez l'homme.....	81
II-1-4-3. Effets indésirables entendus par les acteurs	82
II-1-5. Déclarations des cas présumés d'effet indésirable et/ou d'inefficacité des médicaments vétérinaires	82
II-1-5-1. Déclarations des cas survenus chez l'animal	82
II-1-5-2. Déclarations des cas survenus chez l'homme.....	84
II-1-5-3. Devenir des déclarations faites	84
II-1-6. Niveau de connaissance des acteurs sur la pharmacovigilance vétérinaire.....	85
II-1-6-1. Avis des acteurs sur l'importance de la déclaration d'effets indésirables et/ou d'inefficacité des médicaments vétérinaires.....	86
II-1-6-2. Degré de connaissance des acteurs de la réglementation pharmaceutique vétérinaire au Togo.....	86
II-1-6-3. Besoin d'informations et de formations des acteurs sur la pharmacovigilance vétérinaire	88
II-2. Notion de la traçabilité des médicaments vétérinaires au Togo.....	88
II-2-1. Niveau de connaissance des acteurs sur la traçabilité du médicament vétérinaire.....	88
II-2-2. Avis des acteurs sur les avantages de la traçabilité du médicament vétérinaire.....	89

II-3. Importance de l'ordonnance.....	89
II-4. Importance du registre.....	90
II-4-1. Registre d'élevage.....	90
II-4-2. Enregistrement des entrées et sorties des médicaments vétérinaires	90
CHAPITRE III : DISCUSSION ET RECOMMANDATIONS	92
III-1. DISCUSSION.....	92
III-1-1. Limite de l'étude.....	92
III-1-2. Règlementation sur la pharmacovigilance et la traçabilité du médicament vétérinaire au Togo.....	92
III-1-3. Structures pouvant exercer des activités relatives à la pharmacovigilance vétérinaire	94
III-1-4. Effets indésirables et suspicions d'inefficacité recensée des médicaments vétérinaires.....	94
III-1-4-1. Résultats globaux	94
III-1-5-2. Cas d'effets indésirables et suspicions d'inefficacité présumés des médicaments vétérinaires survenus chez l'animal	95
III-1-5-3. Cas d'effets indésirables survenus chez l'homme	98
III-1-5-4. Déclaration des cas d'effet indésirable et inefficacité des médicaments vétérinaires.....	99
III-1-5-5. Devenir des déclarations de cas d'effets indésirables	100
III-1-5-6. Niveau de connaissance des acteurs de la filière sur la pharmacovigilance vétérinaire	100
III-1-5-7. Niveau de connaissance des acteurs sur la traçabilité des médicaments vétérinaires.....	101
III-2. RECOMMANDATIONS.....	103
III-2-1. UEMOA.....	103
III-2-2. Etat togolais.....	104
III-2-3. Ministère de l'Agriculture, de l'Élevage et de la Pêche.....	105
III-2-4. Ordre National des Médecins Vétérinaires du Togo.....	105
III-2-6. Représentants de firmes pharmaceutiques vétérinaires.....	106
III-2-7. Grossistes importateurs-répartiteurs	107
III-2-8. Détaillants.....	107

III-2-9. Eleveurs	107
III-2-10. Ministère de la santé.....	108
III-2-11. Professionnels de la santé humaine.....	108
III-2-12. Ministère de l'environnement	108
CONCLUSION.....	110
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	113
WEBOGRAPHIE	122

INTRODUCTION

L'élevage joue un rôle central dans l'économie des pays ouest-africains avec une contribution au PIB agricole allant parfois jusqu'à 44 %. Ce secteur constitue également une des principales activités économiques dont sont tributaires les populations les plus pauvres. En effet, l'élevage est une source d'aliments et de revenus monétaires pour ces populations pauvres dont les moyens d'existence reposent sur l'agriculture pluviale. Au Togo, 80% de la population vit de l'agriculture, qui contribue au PIB pour 40% dont 5% sont de l'élevage (**ANPAT, 2012**).

Pour faire face aux diverses pathologies animales (**KANE, 2008**) qui menacent les ressources et moyens de subsistance des dites populations, les médicaments vétérinaires sont largement utilisés à des fins thérapeutiques et/ou préventives (**SIDIBE, 2001**). Mais, la chimiothérapie et la chimioprévention ne sont pas sans danger. Substances actives et étrangères à l'organisme vivant, les médicaments vétérinaires produisent des effets qui ne sont forcément pas tous souhaités ni prévisibles. Leur administration peut être à l'origine des effets indésirables graves ou inattendus pour l'animal traité mais également peut entraîner des accidents iatrogènes chez l'utilisateur (**FRANCE/ CNPV, 2004**). De plus, certains médicaments vétérinaires commercialisés manquent d'efficacité (**AFSSA / ANMV, 2007**) qui peut se traduire par une absence totale de l'effet thérapeutique ou une efficacité inférieure à celle prévue sur le « Résumé des Caractéristiques du Produit » anciennement appelé « notice scientifique ». Ce manque d'efficacité peut être préjudiciable à la santé animale mais aussi à la santé publique dans la mesure où certains sont utilisés dans le contrôle des zoonoses. Aussi, l'absence d'efficacité favorise ainsi l'apparition de souches de germes pathogènes résistantes transmissibles de l'animal à l'homme (**AFSSA, 2006**). Par ailleurs, les résidus de médicaments peuvent constituer des problèmes de santé animale, de santé publique et d'écotoxicité (**ALAMBEDJI, 2008**).

Par conséquent, un médicament vétérinaire ne peut être commercialisé qu'après avoir reçu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) donnant à priori, des garanties sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité de celui-ci (**BOISSEAU, 1991 ; FOLIA VETERINARIA, 2010**) permettant de conclure que les bénéfices liés à leur utilisation

sont supérieurs aux risques encourus. L'AMM fait suite à des étapes mises en place dans un cadre scientifique et administratif bien établi (**JEAN-PIERRE ORAND et al., 2012**). Les différents essais cliniques réalisés, dans le cadre d'une demande d'AMM, peuvent permettre de mettre en évidence un certain nombre d'effets indésirables susceptibles de survenir suite à l'utilisation d'un médicament. Cependant, ces essais étant réalisés sur un nombre limité d'animaux et dans des conditions d'utilisation standardisées ne permettent pas de mettre en évidence tous les effets indésirables potentiels d'un médicament vétérinaire (**JEAN-PIERRE ORAND et al., 2012**). A cet effet, divers problèmes peuvent, de façon imprévisible survenir, une fois le médicament sur le marché (**FOLIA VETERINARIA, 2010**).

Plusieurs aspects sont à considérer sur le plan de la sécurité. Le premier est celui lié aux effets indésirables du médicament chez l'animal qui peuvent être à l'origine de sa mort, entraînant ainsi des pertes pour le propriétaire. Ces effets indésirables peuvent être incompatibles avec son bien-être et faire l'objet de préjudices moraux pour le propriétaire. C'est le cas du CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS, commercialisé en France depuis Août 2011 dont les effets indésirables décrits concernent le plus souvent des symptômes neurologiques (ataxie, difficulté locomotrice), une perte de vision parfois irréversible, des troubles du comportement alimentaire (anorexie) et digestifs (diarrhée). Ils conduisent à la mort ou à l'euthanasie des animaux (**ANSES, 2012**).

Le second est celui lié à la sécurité de la santé publique et environnementale (**ALAMBEDJI, 2008**). Dans ce contexte très vaste, les effets préjudiciables découlent de l'exposition directe ou indirecte des êtres humains aux médicaments à usage vétérinaire (**FRANCE. CNPV, 2004**).

L'évaluation des risques médicamenteux encourus d'un produit vétérinaire au moment de l'octroi de l'AMM ne peut donc qu'être indicative et provisoire. Il faut donc l'utilisation du médicament vétérinaire à grande échelle et dans les conditions réelles du terrain dès lors qu'il a obtenu son AMM, pour préciser les effets indésirables de ce médicament et d'identifier de potentiels facteurs de risque (**JEAN-PIERRE ORAND et al., 2012**); d'où l'importance de la pharmacovigilance vétérinaire (**BOISSEAU,**

1991). Elle permet d'actualiser en permanence cette évaluation et de prendre les décisions nécessaires qui s'imposent dans l'intérêt de la santé animale et publique.

La traçabilité est indispensable pour le rappel des lots défectueux d'un médicament après constat de défaut de qualité, d'innocuité et d'efficacité après sa commercialisation. Son intérêt est donc capital dans un réseau de pharmacovigilance vétérinaire (VAN GOOL, 2008).

Cependant, dans de nombreux pays africains, les enquêtes pilotes réalisées par le Laboratoire de Contrôle des Médicaments Vétérinaires (LACOMEV) de l'Ecole Inter-Etats des Sciences et Médecine Vétérinaires (EISMV) de Dakar, sur le système d'assurance qualité des médicaments vétérinaires, ont montré qu'il n'existe pas de système de pharmacovigilance (ASSOUMY, 2009). La libéralisation de l'exercice de la médecine vétérinaire d'une part, et le faible pouvoir d'achat de la plupart des éleveurs d'autre part a fait développer les phénomènes de fraude et de contrefaçon des médicaments ainsi que leur mauvaise utilisation (non respect des posologies). De même, des périodes d'attente après l'utilisation des médicaments, ne sont pas toujours respectées. Ce qui pose un problème de sécurité sanitaire des aliments, de santé publique (KANE, 2008). De plus, ces pays constituent un terrain favorable florissaient du marché illicite de médicaments vétérinaires (BIAOU et *al.*, 2002). Ainsi, ils sont envahis par d'importantes quantités de médicaments contrefaits ou par des génériques de qualité médiocre (VAN GOOL, 2008) parce qu'il existe peu de réglementations sur la pharmacie vétérinaire (BOISSEAU et SECK, 1999).

C'est dans ce contexte que s'inscrit la présente étude qui a pour objectif général de faire l'état des lieux sur la pharmacovigilance et la traçabilité du médicament vétérinaire au Togo, précisément dans les communes de Lomé et de Dapaong.

De façon spécifique, il s'agira de :

- ❖ inventorier les textes réglementaires relatifs à la pharmacovigilance vétérinaire au Togo ;
- ❖ recenser les cas présumés d'effets indésirables et d'inefficacités des médicaments vétérinaires ;

- ❖ évaluer le niveau de connaissance des professionnels de santé animale et des éleveurs sur la pharmacovigilance et la traçabilité des médicaments vétérinaires.

Ce travail comprend deux parties :

La première est une revue de la littérature sur le médicament vétérinaire à travers son développement, sa pharmacovigilance et sa traçabilité.

La deuxième partie, consacrée au travail personnel, présente la méthodologie utilisée, les résultats puis la discussion et enfin les recommandations.

PREMIERE PARTIE: SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : GENERALITES SUR LE MEDICAMENT VETERINAIRE

I-1. DEFINITION DU MEDICAMENT VETERINAIRE

Selon les articles L.5111-1 et L.5141-4 du code de la santé publique de France, un médicament vétérinaire est défini comme « toute substance ou composition possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou de modifier des fonctions organiques » (CSF, 2007).

I-2. ETAPES DE DEVELOPPEMENT D'UN MEDICAMENT VETERINAIRE

Quatre phases distinctes se succèdent dans le développement ou la vie d'un médicament. A chaque phase correspond une durée déterminée à respecter.

I-2-1. Phase de recherche

La phase de recherche consiste à explorer de nouvelles cibles et à synthétiser les nouvelles molécules par la méthode de criblage ADMET (absorption, distribution, métabolisme, excrétion et toxicité) (DELLALE, 2009). Le criblage ou screening consiste à trier les molécules et à sélectionner celles qui ont un effet sur la protéine cible et elles seules (les autres molécules étant éliminées) et à analyser les effets in vitro et in vivo d'une molécule à travers le crible d'un certain nombre de tests (ENVA, 2011).

I-2-2. Phase préclinique

La phase préclinique concerne les études toxicologiques. Cette phase utilise le support de la toxicocinétique. Elle prend aussi en compte la recherche de la forme d'administration du médicament la plus adaptée. Ensuite, des études pharmacocinétiques sur des animaux sont effectuées et enfin, une étude du

métabolisme in vitro est réalisée. Ici, le but est de découvrir d'éventuelles interactions médicamenteuses (DELLALE, 2009).

I-2-3. Phase clinique

I-2-3-1. Etudes cliniques chez l'homme

Les études cliniques chez l'homme se divisent en quatre sous-phases, de la phase I à IV. Elle est représentée par des essais sur l'homme dont le but est de s'assurer de l'efficacité du médicament (ENVA, 2011) :

- ❖ **La phase I** est réalisée sur des sujets sains et correspond à des essais de pharmacocinétique et de tolérance (doses augmentées progressivement et description des premiers effets d'intolérance) ;
- ❖ **La phase II** correspond au premier test d'efficacité sur un nombre limité de malades sous contrôle médical ;
- ❖ **La phase III** concerne un nombre de sujets malades beaucoup plus conséquent ;
- ❖ Les études de **la phase IV** sont les études réalisées après la mise sur le marché d'une spécialité (pharmacovigilance).

I-2-3-2. Etude clinique chez l'animal

Pour le médicament vétérinaire, la distinction en phases d'études cliniques est plus difficile à établir puisqu'une étude expérimentale (en laboratoire) peut-être réalisée sur l'espèce cible. On parlera donc le plus souvent d'études cliniques pour les essais réalisés sur des animaux de l'espèce de destination malades (pour les principes actifs curatifs) ou susceptibles de développer une affection (pour les principes actifs à visée prophylactique). Les études de pharmacocinétique et de tolérance sont ainsi considérées comme des études précliniques (ENVA, 2011).

I-2-4. Phase marketing

Elle correspond à la phase de commercialisation du médicament. Elle s'accompagne d'une campagne publicitaire de lancement et d'une grande information auprès des

vétérinaires. Le médicament reste sous surveillance car certains effets indésirables rares ne peuvent être mis en évidence qu'après sa commercialisation en raison de leur faible incidence. Ce n'est qu'après la mise sur le marché que certaines interactions médicamenteuses pourront être décelées. Cette phase de surveillance du médicament après sa commercialisation est la pharmacovigilance (**CASTOT et KREFT-JAÏS, 2009 ; ENVA, 2011**).

CHAPITRE II : MARCHÉ DE MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

II-1. MARCHÉ MONDIAL DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Le marché du médicament vétérinaire désigne l'ensemble des transactions financières concernant le médicament vétérinaire pendant une période et dans une région donnée (LY, 2010).

II-1-1. Evolution du marché mondial des médicaments vétérinaires

La fédération internationale pour la santé animale (IFAH) a estimé le marché mondial des médicaments vétérinaires à 19,19 milliards de dollars US, ce qui correspond à plus de 9000 milliards de FCFA en 2008 contre 15 milliards de dollars US en 2007 (TOUTAIN, 2007) soit un taux d'accroissement de 2,8%. En 2009, ce chiffre d'affaires est passé à 18,6 milliards US \$ avec une croissance nominale négative de -2,8% et une croissance réelle positive de +0,3% par rapport à 2008. Cette baisse du chiffre d'affaires causée en 2009 par une crise économique est due au fait que le marché des médicaments vétérinaires soit liée à celle du marché des animaux de compagnie (CROSIA, 2011).

II-1-2. Répartition du marché mondial des médicaments vétérinaires

Les médicaments vétérinaires ne sont pas utilisés dans le monde de façon équitable.

II-1-2-1. Répartition en fonction des continents

Le marché mondial des médicaments vétérinaires est très inégalement réparti entre le Nord et le Sud. Comme l'indique la **Figure 1**, l'Amérique de Nord, l'Europe de l'Ouest, l'Europe de l'Est détiennent à eux seuls 68% du marché contre 32% pour l'Asie et le reste du monde.

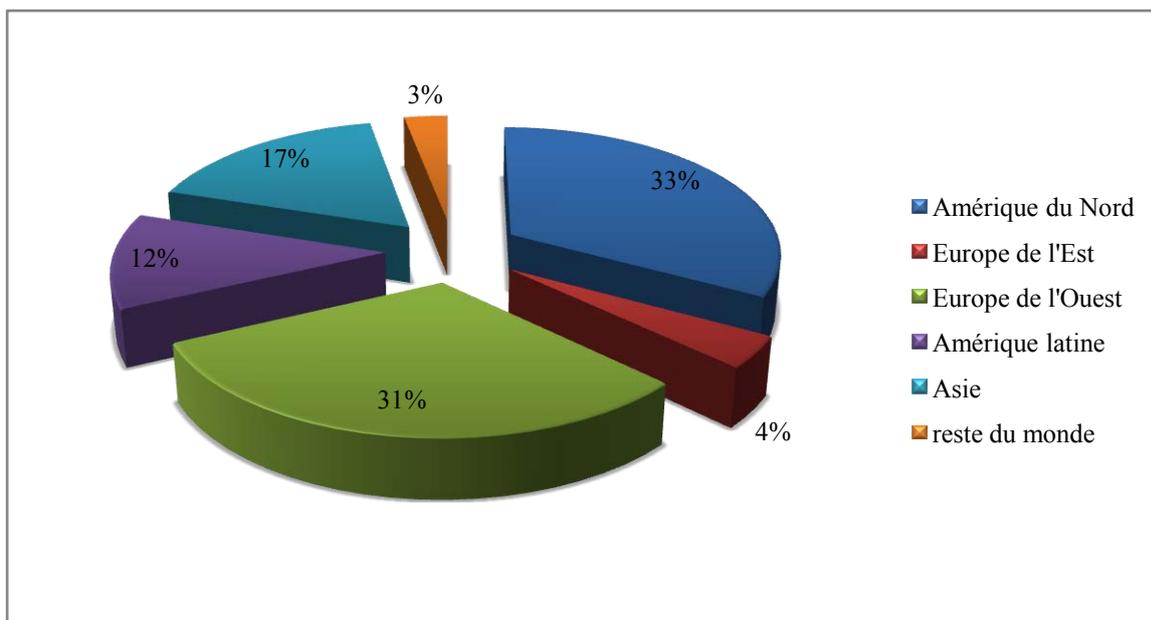


Figure 1 : Répartition du marché de médicaments vétérinaires en fonction des continents (VETNOSIS, 2010)

II-1-2-2. Répartition en fonction des classes thérapeutiques

Les antiparasitaires sont les classes thérapeutiques les plus vendues et constituent avec les vaccins, plus de la moitié du marché mondial des médicaments vétérinaires (Figure 2).

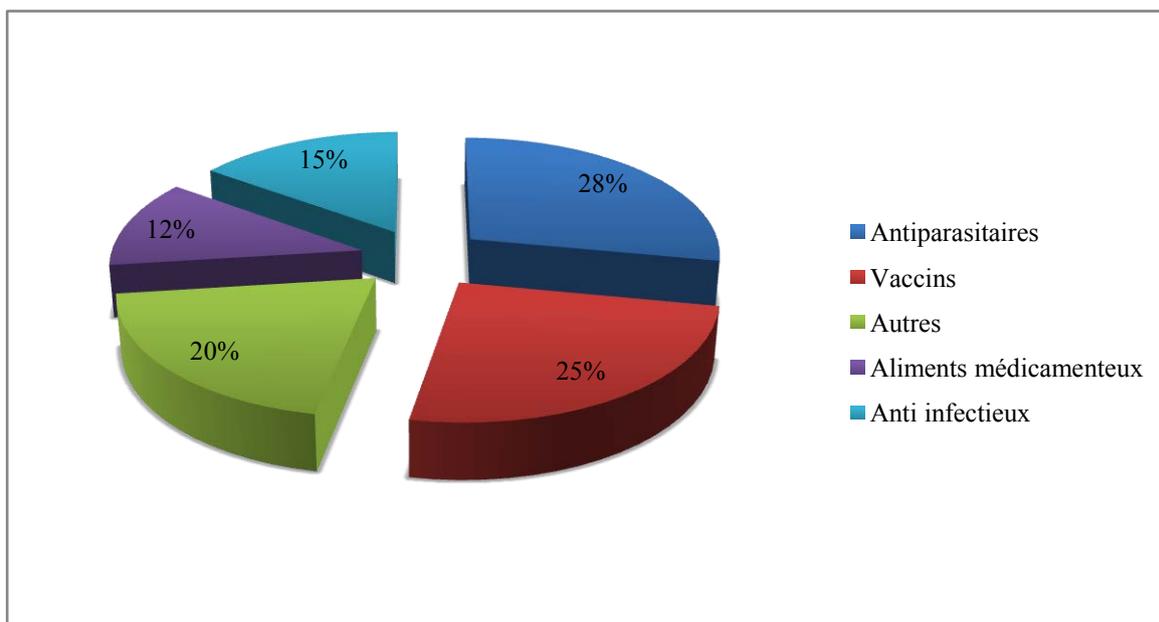


Figure 2 : Répartition du marché de médicaments vétérinaire en fonction des classes thérapeutiques (VETNOSIS, 2010)

II-1-2-3. Répartition du marché de médicaments vétérinaires en fonction des espèces animales

Les médicaments vétérinaires ne sont pas équitablement utilisés chez toutes les espèces animales dans le monde. Les animaux de compagnie occupent une place importante par rapport aux autres espèces.

Tableau I : Répartition du marché de médicaments vétérinaires en fonction des espèces animales (VETNOSIS, 2010)

ESPECES ANIMALES	POURCENTAGE DE MEDICAMENTS UTILISES
Animaux de compagnie	42%
Ruminants	29%
Porcins	18%
Volaille	11%

II-1-3. Onze premières firmes pharmaceutiques des médicaments vétérinaires

Onze laboratoires pharmaceutiques dominent le marché des médicaments vétérinaires dans le monde. Seuls, ils occupent 82% du chiffre d'affaire mondial en 2010 contre 18% du reste des autres laboratoires.

Le laboratoire Pfizer occupe le 1^{er} rang mondial avec 18,9% de chiffre d'affaires mondial (VETNOSIS, 2010).

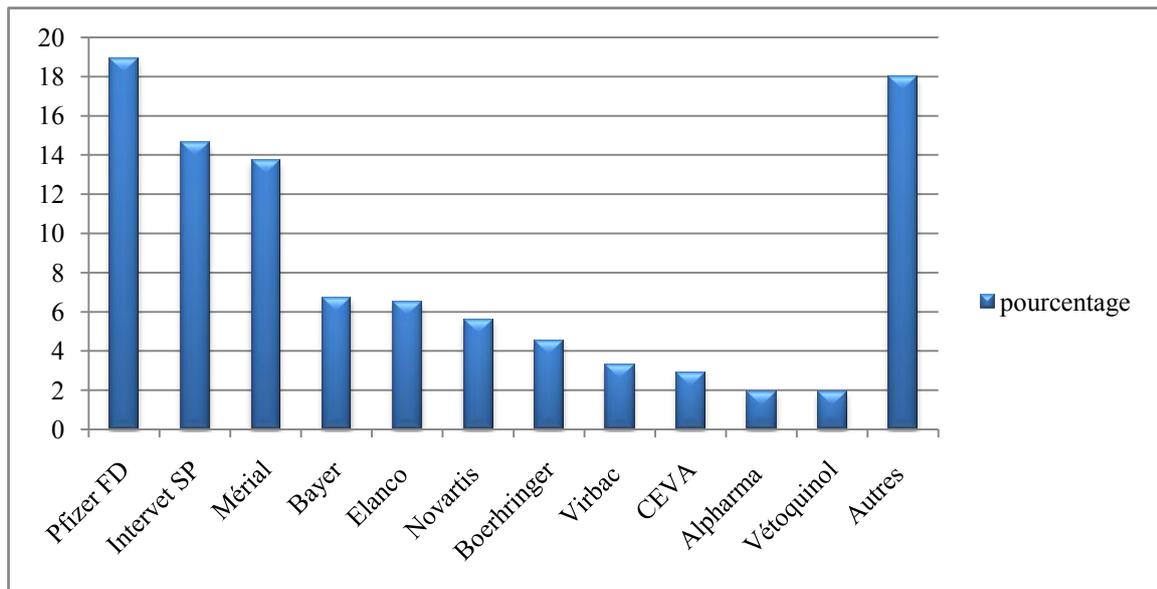


Figure 3 : Parts respectives des différents laboratoires pharmaceutiques vétérinaires (VETNOSIS, 2010).

II-2. MARCHÉ OFFICIEL DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES EN AFRIQUE SUBSAHARIENNE

Depuis la libéralisation du secteur agricole dans la plupart des pays d’Afrique, les acteurs privés détiennent le monopole de la distribution des médicaments vétérinaires.

Le marché africain représente 1,6% du marché mondial des médicaments vétérinaires (ABIOLA, 2001) soit 180 millions d'euros répartis comme suit : Soixante dix huit pour cent (78%) reviennent à l'Afrique du Sud et au Maghreb ; l'Afrique du Centre et de l'Ouest ne comptant que pour 10%. Cette faible part de l'Afrique témoigne d'une faible consommation en intrants vétérinaires due essentiellement au mode d'élevage (extensif) pratiqués par les éleveurs (BA, 2001).

II-3. MARCHÉ OFFICIEL DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES DANS L’ESPACE UEMOA

La commercialisation des produits vétérinaires dans l’espace UEMOA, constitue 75 à 80 % du chiffre d’affaires des vétérinaires praticiens privés (NIANG et VINDRINET, 2005). Le marché des médicaments vétérinaires s’établit à environ 27 milliards de FCFA (DARE, 2007). Ce marché est régi par la Directive N° 07/2006/CM/UEMOA relative à la pharmacie vétérinaire. Cette Directive détaille l’application sur le terrain

du Règlement N° 02/2006/CM/UEMOA du 23 mars 2006, établissant des procédures communautaires pour l'AMM et la surveillance des médicaments vétérinaires. En effet, ce Règlement a pour objet de décrire des dispositions que les États membres doivent mettre en œuvre en matière de :

- ❖ contrôle à l'importation ;
- ❖ circulation à l'intérieur de l'Union ;
- ❖ mise sur le marché ;
- ❖ contrôle des conditions d'ouverture et
- ❖ fonctionnement des établissements de fabrication, de détention à des fins commerciales, d'importation et de distribution en gros des médicaments vétérinaires (DARE, 2007).

II-4. MARCHE OFFICIEL DES MEDICAMENTS VETERINAIRES AU TOGO

II-4-1. Règlementation du marché des médicaments vétérinaires au Togo

Le marché officiel de médicaments vétérinaires au Togo est régi par les textes réglementaires conformes à la législation pharmaceutique communautaire de l'espace UEMOA. En effet, cette législation est basée sur le DECRET N°2012-015/PR du 04 Avril 2012 issu de la transposition de la Directive N°7 de l'UEMOA relative à la Pharmacie vétérinaire et ses arrêtés d'application.

II-4-2. Maillons du marché de médicaments vétérinaires au Togo

Les différents maillons du marché de médicaments vétérinaires au Togo sont les établissements d'importation et de distribution, les cabinets et pharmacies vétérinaires et les éleveurs (KOMBIAGOU, 2013).

II-4-3. Origine des médicaments vétérinaires vendus sur le marché officiel au Togo

La quasi-totalité des médicaments vétérinaires au Togo sont importés des laboratoires étrangers qui sont : KELA, LOBS, TOPSUN, LAPROVET, VETOQUINOL, CEVA, MERIAL, ALFASAN, INTERCHIMIE, ER, FAR, BIOVE France (KOMBIAGOU, 2013).

II-4-4. Procédure d'importation et de distribution de médicaments vétérinaires au Togo

Les importations et distributions des médicaments vétérinaires sont faites suivant la procédure administrative suivante :

- ❖ L'importateur-distributeur adresse une demande d'importation au Ministre en charge de l'agriculture et de l'élevage ;
- ❖ Le dossier est soumis pour l'étude aux services vétérinaires qui donnent leur avis technique ;
- ❖ Le Ministre en charge de l'agriculture et de l'élevage délivre un agrément autorisant l'importation et la distribution à l'importateur distributeur.

Les pharmacies vétérinaires, suivent la même procédure avant l'obtention d'un agrément autorisant l'installation et la vente.

II-4-5. Effectif total et répartition des Cliniciens-Praticiens et Grossistes-Répartiteurs au Togo

Au total, il y a 5 Grossistes-Répartiteurs de médicaments vétérinaires et 27 Cliniciens-Praticiens répartis dans toutes les régions économiques du Togo (**Tableau II**) (**KOMBIAGOU, 2013**).

Tableau II : Répartition des grossistes distributeurs et cliniciens vétérinaires privés au Togo (KOMBIAGOU, 2013).

Région	Cliniciens-Praticiens	Grossistes-Répartiteurs
SAVANES	04	01
KARA	02	0
CENTRALE	02	0
PLATEAUX	04	0
MARITIME	15	04
TOTAL	27	05

II-4-6. gammes de médicaments vétérinaires dominantes sur le marché togolais

Diverses gammes de médicaments vétérinaires sont importées à des quantités différentes et vendues sur le marché togolais. Les trypanocides occupent une part importante (38,10%) du marché suivis des antibiotiques vitaminés (16,59%) et des vitamines (13,53%) contrairement aux compléments minéraux (0,032%) (**Figure 4**) (KOMBIAGOU, 2013).

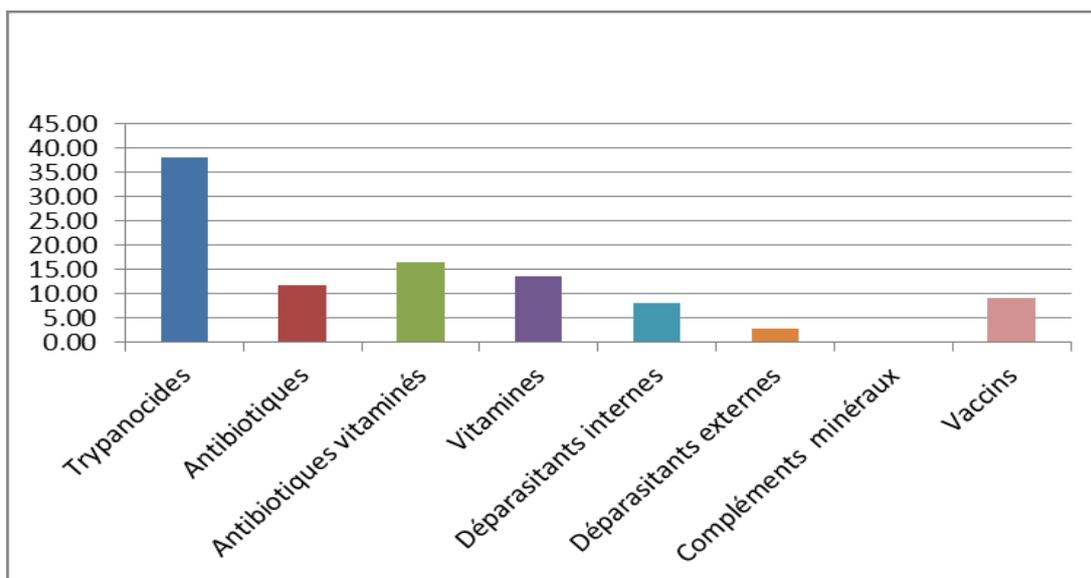


Figure 4 : Pourcentage des médicaments vétérinaires vendus en fonction de la classe thérapeutique (KOMBIAGOU, 2013)

II-5. CIRCUIT PARALLELE DES MEDICAMENTS VETERINAIRES EN AFRIQUE SUBSAHARIENNE

Le marché parallèle représente la vente illégale et non autorisée des médicaments vétérinaires (BIAOU et *al.*, 2002). Malheureusement, ce circuit est une réalité dans la plupart des pays africains au sud du Sahara (AKODA, 2002). L'existence de ce circuit de distribution de médicaments vétérinaires en Afrique subsaharienne a été confirmée par des études menées dans différents pays de cette zone : TCHAO (2000) dans les pays de l'UEMOA ; MESSOMO (2006) au Cameroun ; BA (2001) au Sénégal ; AKODA (2002) au Bénin et au Togo. L'importance du marché et l'origine des médicaments varient en fonction des pays (BIAOU et *al.*, 2002).

Depuis la libéralisation du marché, l'augmentation des importations des produits vétérinaires en Afrique subsaharienne se justifie également par la persistance des circuits non contrôlés qui commercialisent 50 à 70% des produits vétérinaires consommés en Afrique subsaharienne (SIDIBE, 2001).

II-6. QUALITE D'UN MEDICAMENT VETERINAIRE

II-6-1. Définition de la qualité

Selon l'Organisation Internationale de la Normalisation (ISO), le mot « qualité » désigne l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites.

II-6-2. Critère de qualité des médicaments vétérinaires

Selon le « **Management Sciences for Health** » (1988), les cinq caractéristiques suivantes sont importantes pour évaluer la qualité des médicaments :

- ❖ l'identité qui signifie la présence de principe actif correct dans le produit ;
- ❖ l'activité qui traduit la stabilité en quantité de principe actif présent dans le produit jusqu'à la date de péremption ;
- ❖ la pureté qui désigne l'absence de contaminants potentiels nocifs ou d'autres impuretés dans les excipients ;
- ❖ l'uniformité qui exprime la stabilité de la consistance, de la couleur, de la forme et de la taille des médicaments d'une dose à la suivante ;
- ❖ la biodisponibilité, désigne la vitesse et l'intensité de mise à disposition d'un médicament sous une forme pharmaceutique précise dans un organisme vivant.

II-6-3. Qualité des médicaments vétérinaires en circulation dans l'espace UEMOA

La libre circulation des médicaments vétérinaires en Afrique se traduit par un développement important du commerce de ces produits, leur diversification et leurs origines ainsi qu'une multiplication des opérateurs. Elle a entraîné entre autres, une baisse de la qualité. Ainsi, on constate actuellement de plus en plus que des produits proviennent de pays aux pratiques commerciales peu contrôlées. Par ailleurs, les garanties exigées sur les marchés domestiques des pays producteurs de médicaments ne s'imposent généralement pas pour les produits exportés. En effet, des produits dont l'usage est interdit dans les pays producteurs du Nord sont parfois écoulés dans des

formulations “réservées” au Sud ; de même l’industrie de la contrefaçon s’est développée dans certains pays, y compris les pays africains (**DARE, 2007**).

II-6-4. Qualité des médicaments vétérinaires en circulation au Togo

Les résultats des enquêtes réalisées sur la qualité des médicaments vétérinaires ont mis en évidence l’ampleur du phénomène de la circulation des médicaments de mauvaise qualité, mal fabriqués ou contrefaits. Une étude effectuée au Bénin et au Togo, portant sur la qualité des médicaments vétérinaires, a relevé que 48 % des produits contrôlés sont des médicaments contrefaits (**AKODA K., 2002**). Cela montre la faiblesse des systèmes de contrôle dans ces deux pays et la porosité des frontières particulièrement dans le cas du Togo (**KOMBIAGOU, 2013**).

CHAPITRE III : EFFETS NOCIFS DES MEDICAMENTS VETERINAIRES

III-1. TOXICITE DES MEDICAMENTS VETERINAIRES

III-1-1. Définition

La toxicité est l'ensemble des manifestations indésirables consécutives à l'administration d'une substance quelconque à l'organisme vivant (AIACHE et *al.*, 2001). Il existe deux grands types de toxicité : la toxicité aiguë et la toxicité chronique.

III-1-2. Types de toxicité

Deux types de toxicités des médicaments vétérinaires sont à signaler. Il s'agit de la toxicité aiguë et de la toxicité chronique.

III-1-2-1. Toxicité aiguë

La toxicité aiguë apparaît rapidement et immédiatement après une prise unique de médicament, ou se manifeste à court terme, après plusieurs prises rapprochées. Tel est le cas d'une substance administrée à une dose très supérieure à la dose usuellement utilisée en thérapeutique (AIACHE et *al.*, 2001). En médecine vétérinaire, le surdosage des antiparasitaires tels que les avermectines et les milbemycines chez les équins peut provoquer une toxicité aiguë se traduisant par des réactions graves comme la paralysie, l'ataxie et souvent la mort (AFSSA et ANMV, 2007).

III-1-2-2. Toxicité chronique

La toxicité chronique se manifeste à retardement à la suite de l'administration répétée et prolongée dans le temps d'une substance active. C'est la conséquence d'une accumulation de cette substance dans l'organisme jusqu'à atteindre une valeur critique. Cette toxicité peut être également due à une irritation prolongée de certains organes par le médicament, irritation qui se transforme à la longue, en lésions graves (AIACHE et *al.*, 2001). Cela est observée après administration des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et des sulfamides vétérinaires qui provoquent

respectivement une ulcération de l'estomac (ou du duodénum) et une hépatotoxicité (**ABDENEDI et LAMNAOUER, 2002**).

Hormis ces types de toxicités signalés ci-dessus, les médicaments vétérinaires présentent divers risques.

III-2. EFFETS INDESIRABLES DES MEDICAMENTS VETERINAIRES

Un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'animal pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou d'une modification physiologique (**FOLIA VETERINARIA, 2002 ; CSP France, 1975**).

III-2-1. Classification des effets indésirables

III-2-1-1. Effet indésirable grave

L'effet indésirable est considéré comme grave lorsqu'il entraîne la mort, est susceptible de mettre la vie en danger, provoque un handicap ou une incapacité importante, se traduit par une anomalie/malformation congénitale ou provoque des symptômes permanents ou prolongés chez l'animal traité (**FOLIA VETERINARIA, 2002**). Dans les élevages en bande où un taux de mortalité est observé, un effet indésirable peut être considéré comme grave si ce taux augmente, indépendamment d'une éventuelle affection à traiter, et atteint des valeurs inhabituelles (**ENVA, 2011**)

III-2-1-2. Effet indésirable inattendu

L'effet indésirable est inattendu lorsque sa nature et sa gravité ne sont pas mentionnées dans le RCP ou si l'effet ne concorde pas avec le RCP (**HENNEL, 2005 ; FOLIA VETERINARIA, 2002**). C'est une manifestation nocive, non désirée, attribuée à un médicament, mais sans rapport à priori avec l'une de ses propriétés pharmacologiques connues (**BEGAUD, 1998**). C'est un effet indésirable non prévisible et non lié à la dose ou à la concentration de principe actif. C'est le cas des réactions d'hypersensibilité ou de réactions allergiques, provoquées par un agent immunogène (**ENVA, 2011**).

III-2-1-3. Effet suite à une utilisation hors recommandation

On appelle effet suite à l'utilisation hors recommandation, l'effet indésirable survenant lors d'utilisation non conforme aux recommandations du RCP. Il fait aussi allusion à une utilisation du produit en dehors des recommandations définies par son AMM (surdosage, utilisation d'une voie non recommandée, utilisation chez des espèces autres que les espèces cibles,...) (YASSIN, 2007).

III-2-1-4. Effet indésirable chez l'être humain

Un effet indésirable sur l'être humain est défini comme une réaction nocive et non voulue, se produisant chez un être humain à la suite d'une exposition à un médicament vétérinaire (CODE DE LA SANTE PUBLIQUE, 1975). C'est le cas de la tilmicosine, antibiotique macrolide dont le mécanisme d'action est le blocage des canaux calciques à l'origine d'une cardiotoxicité et qui entraîne un risque mortel chez l'utilisateur s'injectant accidentellement cet antibiotique (BEN YOUSSEF, 2009).

III-2-2. Facteurs à l'origine des effets indésirables des médicaments vétérinaires

Bien de facteurs diverses contribuent à l'expression des effets indésirables des médicaments vétérinaires. Nous pouvons mentionner entre autre : facteurs intrinsèques au médicament, l'association médicamenteuse, facteurs liés à l'individu (RUCKEBUSCH et DANTZER, 1979_a) et l'environnement (RUCKEBUSCH et DANTZER, 1979).

III-2-2-1. Facteurs intrinsèques au médicament

Nombreux médicaments présentent des effets parallèles. Ces effets peuvent être en rapport ou non avec leur activité thérapeutique. C'est le cas du risque d'infection ou d'immunodépression accompagnant le traitement par certains anti-inflammatoires, la dépression respiratoire accompagnant le traitement avec les morphiniques. Ces effets parallèles font partie du risque thérapeutique qui doit être pris en compte face à l'efficacité clinique attendue (RUCKEBUSCH et DANTZER, 1979).

III-2-2-2. Facteurs dus à l'association médicamenteuse

L'administration de plusieurs médicaments, simultanément ou de façon différée dans le temps, multiplie le risque d'effets indésirables. Il peut s'agir de l'exacerbation des effets provoqués par un ou plusieurs médicaments, plutôt que de l'apparition de nouveaux effets (**RUCKEBUCSH et DANTZER, 1979**). Il peut également s'agir d'une réduction ou d'une inhibition de l'effet thérapeutique par association. Le cas du Mibéfradil illustre bien cet effet inhibiteur dû à l'association médicamenteuse. En effet, le Mibéfradil est un composé appartenant à la famille des benzimidazoles utilisé pour traiter l'hypertension artérielle et des angines de poitrine stabilisées. Utilisé en association, il inhibe l'effet des composés utilisés pour traiter l'hypocalcémie car il a un effet inhibiteur calcique par blocage des canaux calciques voltage dépendants, ce qui entraîne :

- ❖ Au niveau des fibres cardiaques, une diminution de la contractibilité et un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire ;
- ❖ Au niveau du nœud sinusal, une baisse de la fréquence cardiaque ;
- ❖ Au niveau vasculaire, une relaxation des fibres lisses entraînant une diminution des résistances artérielles (**WANDEL et al, 2000**).

Les mécanismes en sont divers mais relèvent principalement d'une interférence avec la phase métabolique des médicaments (**RUCKEBUCSH et DANTZER, 1979**).

III-2-2-3. Facteurs liés à l'individu

Les accidents médicamenteux proviennent de l'ignorance de différences entre espèces ou entre races dans les mécanismes d'absorption, de transport et de métabolisation des médicaments par l'organisme. C'est le cas de la Xylazine dont l'utilisation chez le chat entraîne des vomissements. Le médicament vétérinaire peut se comporter comme un allergène entraînant la synthèse d'anticorps spécifiques et sensibilisants dans l'organisme. L'administration à nouveau du même médicament peut alors déclencher des réactions allergiques (**RUCKEBUSCH et DANTZER, 1979_a**).

III-2-2-4. Facteurs écologiques

La chronopharmacologie concerne les différentes formes d'effets que peut produire un médicament en fonction du moment de son administration. C'est un fait bien connu pour les corticoïdes qui agissent sur un système soumis à une forte rythmicité et semble être la cause de la sécrétion de la plupart des enzymes qui interviennent dans le métabolisme des médicaments. L'alimentation des animaux joue également un rôle important, soit par son action sur les fonctions intervenant dans la phase métabolique des médicaments, soit par interaction entre les constituants du régime alimentaire avec les médicaments que l'on administre. La température ambiante mais aussi la densité des animaux contribuent à exacerber l'activité des médicaments de type neuro-excitants (**RUCKEBUSCH et DANTZER, 1979_b**).

Les risques médicamenteux ne pouvant être totalement identifiés dans le cadre des essais cliniques au moment de l'AMM, les médicaments doivent donc être surveillés après leur commercialisation (**CASTOT et KREFT-JAIS, 2009**), impliquant ainsi la notion de pharmacovigilance.

III-3. RISQUES DES MEDICAMENTS VETERINAIRES SUR L'ANIMAL

Comme toute substance étrangères à l'organisme, l'utilisation des médicaments vétérinaires chez l'animal présente divers risques pour ce dernier (**FRANCE/ CNPV, 2004**).

III-3-1. Risque tératogène et embryo-toxique

On entend par embryo-toxicité, la toxicité d'une substance pour l'embryon et/ou le fœtus. Celle-ci présente dans la pratique deux manifestations principales : l'embryo-létalité et la tératogénicité.

- ❖ L'embryo-létalité intervient quand le produit a pu exercer sa toxicité dès les premiers stades de la multiplication de l'œuf (stade blastula). Ce risque diminue au fur et à mesure de la gestation.

- ❖ La tératogénicité, se traduit par des malformations plus ou moins graves qui sont généralement compatibles avec la survie de l'individu. Elle ne se manifeste que pendant l'organogénèse (ENVA, 2011 ; REICHL, 2004).

Le risque embryotoxique est observé avec les tétracyclines vétérinaires dont la prise entraîne un effet tératogène après l'organogénèse (**ABDENNEDI et LAMNAOUER, 2002**).

L'étude expérimentale de l'embryo-toxicité s'est surtout développée après les accidents survenus dans plusieurs pays à la suite de l'utilisation à partir de 1958 de la thalidomide comme sédatif et anti-nauséeux chez les femmes en début de grossesse. Cette embryo-toxicité a été confirmée par des observations cliniques chez l'animal de laboratoire, expérience qui a prouvé que la thalidomide était tératogène pour le lapin et embryo-létal pour le rat (**ENVA, 2011**).

III-3-2. Risque cancérigène

Le risque cancérigène est une action favorisante des médicaments dans l'apparition d'un cancer (**AIACHE et al., 2001**). C'est l'exemple des nitrofuranes, considérés comme des substances cancérigènes chez l'animal (**ABDENNEDI et LAMNAOUER, 2002**) mais également celui du diétylstibestrol (DES), génotoxique qui provoque l'apparition de tumeurs (**BURGAT, 1991**).

III-3-3. Risque immunotoxique

Beaucoup de médicaments sont à l'origine de l'immunotoxicité. Certains sont connus pour leur fonction de suppression de l'immunité, d'autres pour le déclenchement des réponses immunitaires exagérées provoquant des réactions systémiques ou locales, ou des réactions auto-immunitaires (**LU, 1992**).

Ce risque s'observe plus avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui provoquent une modification de la fonction placentaire, un allongement du temps placentaire et souvent un allongement de la durée de gestation chez l'animal mais également la baisse de l'immunité de l'individu traité (**ABDENNEDI et LAMNAOUER, 2002**).

III-4. RISQUE SANITAIRE

Les problèmes sanitaires qui se posent, sont surtout liés à l'usage intensif des médicaments, notamment les antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire. L'autre problème est celui des résidus des médicaments dans les denrées alimentaires d'origine animale suite à leur utilisation chez les animaux de rente (**LEFEUVRE, 2003**). Cet usage, présente deux conséquences pouvant être associées en matière d'impact environnemental : la présence de résidus de molécules actives et la résistance antimicrobienne (**LEVI, 2006**).

III-4-1. Risque d'antibiorésistance

Les antibiotiques sont largement utilisés en médecine vétérinaire sous forme curative et à 99% sous forme d'additifs alimentaires (**TOUTAIN, 2007**).

Le facteur le plus important dans la sélection de bactéries résistantes est généralement admis comme étant l'usage d'antibiotique ; et en général, il y a une relation étroite entre la quantité d'antibiotiques utilisés et le degré de développement de résistance.

Les antibiotiques utilisés comme promoteur de croissance pourraient être à l'origine de l'émergence de souches bactériennes résistantes à certains antibiotiques appartenant à la même famille utilisées en médecine curative humaine et susceptibles d'être transférées à l'homme par les produits animaux (**BORIES, 1998**). Ainsi, l'avoparcine a été interdite en 1997 car elle partage avec la vancomycine, utilisée à l'hôpital contre les staphylocoques multirésistants, le même gène de résistance (**SETBON et CASTOT, 2001**).

L'utilisation des antibiotiques en thérapeutique à but curatif ou prophylactique peut conduire à la sélection des souches bactériennes résistantes qui sont à l'origine d'échecs thérapeutiques chez l'animal. On observe ainsi une augmentation de la fréquence de bactéries résistantes et de leur multirésistance à différents antibiotiques (**EAEMP, 1999**).

Les antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire pourraient aussi exercer une pression de sélection sur les germes pathogènes pour l'homme, après ingestion d'un aliment d'origine animale pour lequel le temps d'attente n'a pas été respecté

(**DROGUET et al., 2002**). Les voies de transmission possible de la bactérie résistante de l'animal à l'homme sont donc, soit par contact direct, soit par l'alimentation (**AFSSA, 2006**).

En conclusion, le développement de cette antibiorésistance fait courir plusieurs types de risques. Le premier concerne le vétérinaire en entraînant l'échec des traitements chez l'animal (**ACAR et COURVALIN, 1998**). Le second est la sélection de bactéries zoonotiques résistantes aux traitements antibiotiques prescrits chez l'homme. Le troisième risque est la constitution d'un réservoir de gènes de résistance capables d'être véhiculés jusqu'à l'homme via l'alimentation ou l'environnement (**SANDERS, 2001**).

Devant l'importance du phénomène d'antibiorésistance, l'Organisation Mondiale de la Santé animale (OIE), en octobre 2001, a mis au point un programme portant sur : l'analyse de risque, l'usage prudent des antibiotiques, la maîtrise des quantités utilisées en élevage, l'étude de l'antibiorésistance et l'harmonisation des techniques de laboratoire.

Il faut souligner qu'en plus des germes qui résistent naturellement à certains antibiotiques, s'ajoutent d'autres dont l'antibiorésistance est acquise avec le temps (**FOLIA VETERINARIA, 2002**), comme l'indiquent le **tableau III** et **l'annexe11**.

Tableau III : Résistance acquise très fréquente chez les animaux de compagnie (> 20 % résistance) (source : FOLIA VETERINARIA, 2002).

Espèce animale	Germe	Résistance acquise
Chat		aucune
Chien	<i>Streptococcus intermedius</i>	Pénicilline G, Amoxicilline, Ampicilline, Tétracyclines, Lincosamides-macrolides
	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Triméthoprine-sulfamidés
Pigeon	<i>Echerichia. coli</i>	Amoxicilline, Ampicilline, Tétracyclines, Triméthoprine-sulfamidés
	<i>Salmonella typhimurium</i> (05-)	Aucune
	<i>Streptococcus gallolyticus</i> (bovis)	Tétracyclines
Lapin	<i>E. coli</i>	Tétracyclines, sulfamides
	<i>Pasteurella multocida</i>	Aucune

III-4-2. Résidus médicamenteux

Les résidus sont définis selon la Directive 81/851/CEE : «tous les principes actifs ou leurs métabolites qui subsistent dans les denrées alimentaires provenant de l’animal traité». Règlement CEE 2377/90 les défini comme étant : «toutes les substances pharmacologiquement actives, qu’il s’agisse de principes actifs, d’excipients ou de produits de dégradation, ainsi que leurs métabolites persistant dans les denrées alimentaires de l’animal traité».

Dans les denrées alimentaires, on peut retrouver à l’état de traces, des résidus de médicaments vétérinaires mais aussi des résidus d’additifs alimentaires, des contaminants de l’environnement (BURGAT, 1991). Les résidus de médicaments

vétérinaires sont les substances mères administrées et leurs métabolites, ainsi que les résidus d'éventuelles impuretés associées. Les consommateurs risquent d'absorber des substances provenant d'un traitement administré à l'animal et qui subsistent dans sa chair ou sa production (lait, œuf) à l'état de résidus susceptibles de présenter diverses toxicités à court ou long terme (**GOUTTEFANGEAS, 1976**)

Pour protéger la santé du consommateur, des dispositions sont prises pour fixer des limites maximales de résidus (LMR) et un délai d'attente. Les limites maximales de résidus sont établies par type de denrées (muscle, gras, foie, rein, œuf, lait, miel) et par espèces destinataires (**PINAULT, 2000**).

Après évaluation toxicologique correcte des résidus, ceux-ci ne pourront avoir un effet toxique que s'ils se retrouvent en concentration supérieure au LMR. Cela peut se traduire en cas de non respect du délai d'attente ou en cas d'utilisation non conforme à l'AMM du produit (**LEFEUVRE, 2003**).

Selon la nature et la quantité des résidus, les effets défavorables potentiels peuvent être différents : effets toxiques, effets pharmacologiques (activité de type hormonale), effets microbiologiques (perturbation de la microflore digestive de l'homme, inhibition des microorganismes intervenant dans les procédés de transformation des denrées).

Les résidus d'hormones stéroïdiennes et les substances ayant un effet anabolisant, autorisées en thérapeutique vétérinaire (17 α -œstradiol, testostérone, progestérone, trenbolone, zéranol) ou interdites (stilbènes, α -agonistes) peuvent se retrouver dans les aliments. Ces hormones sont totalement interdites dans l'Union Européenne. C'est le cas du melengestrol acétate (MGA) utilisé en élevage pour éviter que les génisses n'entrent en chaleur (**AFSSA, 2002**).

Les résidus de plusieurs autres substances pharmaceutiques vétérinaires sont responsables des effets néfastes dont certains ont fait l'objet d'interdiction de leur utilisation. C'est l'exemple des :

- ❖ résidus du diétylstibestrol (DES), une substance aux propriétés oestrogéniques puissantes, dont les résidus persistent longtemps dans les denrées ; il est génotoxique et provoque l'apparition de tumeurs ;

- ❖ résidus du clenbutérol, molécule pharmacologiquement très active à faible dose, peut présenter un risque direct pour le consommateur. Des intoxications chez les consommateurs de foie provenant d'animaux traités ont entraîné l'interdiction totale des α -agonistes depuis 1996 ;
- ❖ résidus du benzylpénicilline, qui peuvent provoquer, chez les individus préalablement sensibilisés, des réactions d'hypersensibilité (urticaire, œdème de Quinck) ou entraîner un effet sensibilisant, selon la nature et la quantité des résidus (**BURGAT, 1991**).

III-4-3. Ecotoxicité

L'étude de l'écotoxicité a pour objectif d'évaluer les effets nocifs potentiels du médicament sur l'environnement en estimant l'importance probable de l'exposition de l'environnement au produit.

La technique d'élevage intensif nécessite l'usage d'une quantité importante de médicaments vétérinaires. Les résidus des médicaments excrétés peuvent avoir un impact sur l'environnement (**DROGUET et al., 2002**).

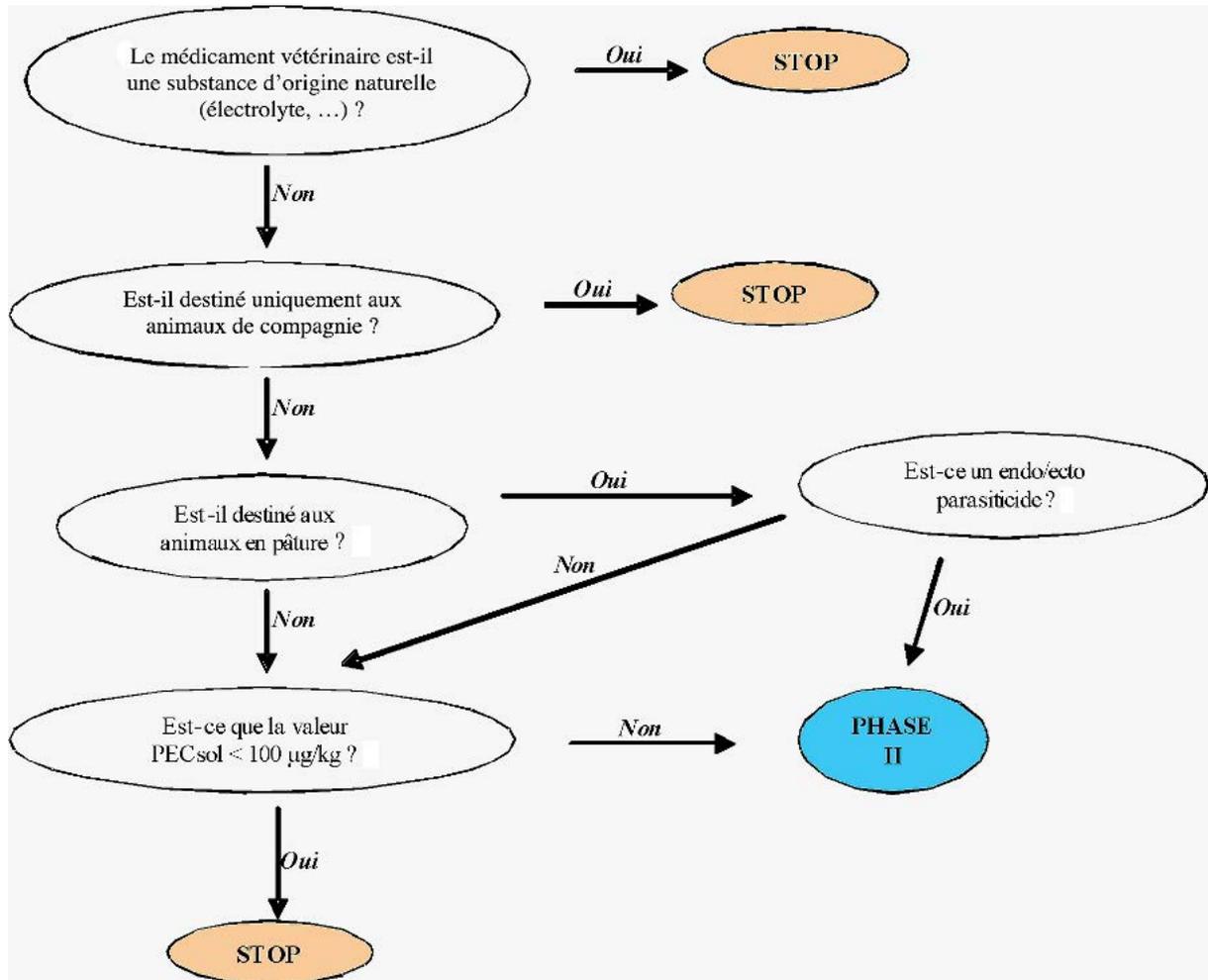
III-4-3-1. Devenir des médicaments vétérinaires dans l'environnement

L'étude du devenir des médicaments vétérinaires dans l'environnement est précédée de l'évaluation du risque dû à ceux-ci.

L'évaluation du risque pour l'environnement, liée à l'utilisation d'un médicament vétérinaire se fait en deux phases. La première phase, dite « Phase I », est une phase d'évaluation du potentiel d'exposition de l'environnement au médicament vétérinaire. La seconde phase, dite « Phase II », a pour but de caractériser les effets du médicament vétérinaire sur les espèces animales vivant dans l'environnement, dans les milieux aussi bien terrestres qu'aquatiques. Cette phase II est elle-même subdivisée en deux étapes, « Tier A » et « Tier B ». Si les études à réaliser dans le cadre du « Tier A » ne permettent pas d'avoir une vision claire de l'impact du médicament sur l'environnement, l'industriel doit alors faire les études prévues dans le « Tier B ».

❖ La phase I

L'évaluation de l'exposition de l'environnement au médicament vétérinaire est réalisée en suivant un arbre décisionnel comme l'indique la **Figure 5**. En fonction des réponses données à différentes questions, il est établi si oui ou non un médicament vétérinaire doit être soumis à des études plus approfondies qui permettront de caractériser son écotoxicité (IMBS-VIALLET, 2007).



STOP = arrêt de l'étude.

PECsol = Predicted Environmental Concentration dans le sol, exprimée en µg/kg.

Figure 5 : Version simplifiée de l'arbre décisionnel de la Phase I, d'après VICH GL6, CVMP/VICH/592/98- Final (1998).

❖ La phase II

L'objectif de la phase II est de déterminer précisément quel est le devenir du médicament dans l'environnement, ainsi que sa toxicité pour les différents compartiments de l'environnement et les différentes espèces animales et végétales qui les composent.

Les études à réaliser pour caractériser la toxicité du médicament sur la faune et la flore sont listées dans l'**Annexe12**. Une première série d'étude constitue le « Tier A » et une deuxième série, le « Tier B » est une étude complémentaire réalisée lorsque le rapport PEC (Predicted Environmental Concentration)/PNEC (predicted non effect concentrations) qui est le Quotient de Risque (QR) est supérieur ou égal à 1 pour une seule des espèces animales ou végétales étudiées (**IMBS-VIALLET, 2007**).

Les milieux contaminés par les résidus et métabolites des médicaments sont l'atmosphère (par contamination directe ou lors d'incinération de médicaments), les sols, les milieux aquatiques et les ressources en eau (les eaux résiduaires, souterraines, de surfaces, marines, les eaux destinées à la consommation humaine) (**LEVI, 2006**).

III-4-3-1-1. Impact sur la faune

Il a été démontré que l'utilisation des médicaments vétérinaires a un impact important sur la faune. L'utilisation systématique des antiparasitaires (internes, endectocides, ectoparasitocides) a pour conséquence :

- ❖ une diminution significative de certaines populations d'insectes comme le Bousier (*Geotrupes stercorarius*), utiles à l'environnement, qui serait due à la présence de résidus d'endectocides (ivermectines) dans les déjections en pâture ;
- ❖ Une augmentation des phénomènes de chimiorésistance qui concernent les arthropodes (mouches, poux, agents de gales) mais aussi les protozoaires (coccidies), les helminthes (nématodes des ruminants) (**LEFEUVRE, 2003**).

Aussi, le déclin catastrophique des vautours à col blanc du Pakistan par défaillance rénale serait la conséquence du fait qu'ils se nourrissaient de carcasses d'animaux inconsidérément traités et contenant des résidus de diclofénac (**OAKS et al., 2004**).

III-4-3-1-2. Impact sur la flore

Les résidus de médicaments vétérinaires agissent directement ou indirectement sur la flore. Une des actions directes sur la microflore est entre autre une modification de la flore intestinale humaine (**BOISSEAU, 1993**).

Indirectement, les résidus de médicaments vétérinaires agissent sur la flore par leur action sur la nature du sol (**DROGUET et *al.*, 2002**).

Au terme de ce qui précède, la surveillance post AMM des effets indésirables et/d'inefficacité des médicaments vétérinaires s'avère indispensable d'où l'importance de la pharmacovigilance vétérinaire.

CHAPITRE IV : PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE

IV-1. GENERALITES SUR LA PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE

IV-1-1. Définition

La pharmacovigilance vétérinaire est un outil de surveillance des effets indésirables imputables à un médicament vétérinaire après sa mise sur le marché et pendant toute la durée de sa commercialisation, et survenant chez l'animal et/ou chez les personnes qui administrent le médicament ou qui sont en contact avec l'animal traité (**ENRIQUEZ, 2007**).

IV-1-2. Historique de la pharmacovigilance

L'idée de la surveillance des médicaments est née en 1961 suite au drame de la thalidomide, hypnotique antiémétique qui fut à l'origine de la phocomélie chez les enfants nés des femmes soumises au traitement de ce médicament durant leur grossesse.

En 1971, création *OMS Drug Monitoring Center*. En 1972, l'OMS définit le terme de Pharmacovigilance. Cette pharmacovigilance n'était appliquée qu'aux médicaments à usage humain.

La pharmacovigilance vétérinaire n'a vu le jour qu'en 1999 en France (**BEN YOUSEF, 2009**).

Plusieurs facteurs incitent à la surveillance des effets des médicaments vétérinaires.

Tableau IV: Facteurs incitant à la surveillance des médicaments
(source : AURICHE, 1988)

Facteurs en faveur d'une surveillance intensive	
Relatif à tout nouveau médicament	Nouvelle molécule chimique
	Effets indésirables sérieux pendant les essais cliniques
	Médicament visant une large diffusion
Relatif aux traitements alternatifs	Plusieurs autres traitements disponibles, efficaces, bien tolérés, peu toxiques
Relatif à l'affection traitée	Affection bénigne
	Affection fréquente
	Traitement à long terme ou répété

La pharmacovigilance vétérinaire s'applique à un certain nombre de médicaments. Il s'agit de:

- ❖ médicaments vétérinaires bénéficiant d'une Autorisation de Mise sur le Marché ;
- ❖ médicaments homéopathiques vétérinaires ;
- ❖ autovaccins ;
- ❖ médicaments avec une autorisation pour les essais cliniques ;
- ❖ certains médicaments à usage humain utilisés dans certaines conditions chez les animaux (**BEN YOUSEF, 2009**).

IV-1-3. Objectifs et missions de la pharmacovigilance vétérinaire

IV-1-3-1. Objectifs

Les objectifs de la pharmacovigilance vétérinaire dépassent actuellement le cadre de la seule surveillance des effets indésirables des médicaments vétérinaires chez l'animal et chez l'Homme. Elle assure aujourd'hui les différentes étapes qui vont de la remontée des observations du terrain par les professionnels de santé, en pratique essentiellement les vétérinaires et les responsables de la pharmacovigilance des laboratoires pharmaceutiques vétérinaires, jusqu'à l'évaluation de la relation de cause à effet par les Centres de Pharmacovigilance Vétérinaire (ENRIQUEZ, 2008). Elle se fixe comme objectifs d'assurer:

- ❖ l'innocuité des médicaments vétérinaires chez l'animal ;
- ❖ l'innocuité pour les personnes en contact avec les médicaments vétérinaires ou avec l'animal traité;
- ❖ l'innocuité des denrées alimentaires d'origine animale issues d'animaux traités ;
- ❖ la protection de l'environnement.

Par ailleurs, la pharmacovigilance s'est dotée d'objectifs complémentaires toujours en liaison avec les spécificités du médicament vétérinaire. Ces objectifs sont (ENRIQUEZ, 2008) :

- ❖ la recherche d'inefficacité en corrélation avec l'apparition de phénomène de résistance des germes aux médicaments;
- ❖ la surveillance de ces résistances ;
- ❖ le non respect des limites maximales de résidus (LMR).

IV-1-3-2. Mission

La mission de pharmacovigilance repose sur un ensemble d'acteurs intervenant de façon coordonnée : depuis le signalement des effets indésirables et le recueil des informations les concernant, en passant par l'enregistrement, l'évaluation et en

finissant par l'exploitation de ces informations à l'origine d'un bilan sur le rapport bénéfice/risque du médicament (ENRIQUEZ, 2007).

IV-1-4. Déclaration des effets indésirables des médicaments vétérinaires

IV-1-4-1. Importance de la déclaration des effets indésirables

Pour garantir des médicaments vétérinaires efficaces et sûrs, leur AMM est précédée d'études sur leur pharmacologie et leur toxicologie. Les études n'étant réalisées que sur un nombre limité d'animaux et pendant une durée limitée, les effets indésirables ou inattendus, survenant chez certaines races ou groupes d'animaux ne peuvent être détectés que lors de leur utilisation sur un grand nombre d'animaux et sur une longue durée en pratique vétérinaire. Il est de ce fait essentiel que tous les effets indésirables suspectés des médicaments soient déclarés aux autorités compétentes afin de permettre une évaluation continue des bénéfices au regard des risques (AFSSA, 2007).

IV-1-4-2. Déclarations à faire

La déclaration des effets indésirables chez l'animal et chez l'être humain par les acteurs intervenant dans l'utilisation des médicaments vétérinaires s'avère indispensable, même dans le cas où ils ne sont pas sûrs que le médicament soit en cause (AFSSA, 2007). Les effets suivants doivent être déclarés :

- ❖ un effet indésirable ayant entraîné la mort de l'animal ;
- ❖ un effet indésirable ayant entraîné des symptômes prolongés ou permanents ;
- ❖ un effet indésirable non mentionné sur la notice du produit (inattendu) ;
- ❖ un effet indésirable observé lors de non utilisation selon la notice ;
- ❖ un effet indésirable mentionné sur la notice de médicament, mais semblant augmenter de gravité et/ou de fréquence ;
- ❖ un manque d'efficacité par rapport à l'efficacité attendue (qui peut indiquer un éventuel développement de résistance des germes);
- ❖ un effet indésirable survenant sur l'être humain ;

- ❖ un problème lié au temps d'attente, pouvant conduire à dépasser la limite maximale de résidus (LMR);
- ❖ une suspicion de problème environnemental (pollution) ;

IV-1-5. Recueil, enregistrement et évaluation des effets indésirables et/ou manque d'efficacité

IV-1-5-1. Recueil

IV-1-5-1-1. Définitions importantes

IV-1-5-1-1-1. Notification

La notification ou déclaration est la transmission des informations sur l'effet indésirable présumé d'un médicament à une structure de pharmacovigilance (**CSP France, 2007**). Elle peut être spontanée ou obligatoire.

IV-1-5-1-1-2. Notificateur et fiche de notification

Est appelé notificateur, tout professionnel de santé ayant constaté un effet indésirable présumé d'un médicament et qui transmet les informations sur cet effet à une structure de pharmacovigilance (**CSP France, 2007**).

Tandis que la fiche de notification ou fiche de recueil est un document rempli par le notificateur et comportant l'ensemble des données nécessaires pour permettre la constitution d'un dossier de notification. Elle peut également être remplie par un responsable de pharmacovigilance (**CSP France, 2007**).

IV-1-5-1-2. Informations nécessaires pour la notification des cas d'effet indésirable ou d'inefficacité des médicaments vétérinaires

La notification des cas d'effets indésirables ou de manque d'efficacité est réglementée par la ligne directrice 42 de la coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits médicaux vétérinaires (VICH). Ainsi, selon cette ligne directrice, la notification doit contenir les informations suivantes :

- ❖ un notificateur ou déclarant identifiable ;
- ❖ un animal identifiable (espèce, race, âge, nombre, état physiologique, etc.) ;
- ❖ le(s) médicament(s) ou produit(s) suspect(s) ;
- ❖ la mention d'un ou des effet(s) indésirable(s) suspect(s).

IV-1-5-1-3. Procédure de recueil des données

La procédure commence par le signalement des effets indésirables.

C'est là où la participation des professionnels de santé prend tout son importance. En particulier, les vétérinaires praticiens doivent, lors de suspicion d'effets indésirables, renseigner aussi complètement que possible le ou les cas en remplissant le formulaire de notification. Les notifications peuvent être adressées aux autorités du Centre de Pharmacovigilance pour les médicaments à usage vétérinaire (CPV) ou directement à la firme détentrice d'AMM qui informe à leur tour le CPV (**FOLIA VETERINARIA, 2012**). Ces fiches de notification sont envoyées à la structure de pharmacovigilance soit par courrier, soit par fax ou par courriel. La déclaration est possible en ligne dans certains pays comme la France. Mais lors de la déclaration par téléphone, c'est le pharmacovigilant qui remplit la fiche de déclaration (**ANSES, 2002**). Lorsque les notifications sont adressées au centre de pharmacovigilance, celui-ci recueille les fiches, les enregistre et évalue la relation unissant la cause à l'effet indésirable relevé du médicament par le professionnel (**FOLIA VETERINARIA, 2012**).

Le recueil des données peut se faire soit selon un dispositif centralisé, soit selon un dispositif décentralisé. Le système européen de pharmacovigilance est basé sur le recueil d'informations décentralisé par les Etats membres (**HENNEL, 2005 ; KECK et IBRAHIM, 2001**). Dans le dispositif centralisé, les notifications sont collectées par une seule structure de pharmacovigilance à l'échelle d'un pays permettant d'obtenir une vision globale des cas d'effets indésirables. Dans le cas du recueil d'informations centralisé, il est nécessaire d'assurer une bonne collaboration et un échange de données entre le centre national et les centres régionaux de l'Union Européenne. La régionalisation nécessite plus de moyens humains et matériels et est donc une organisation plus onéreuse (**UMC, 2000**).

IV-1-5-2. Enregistrement des données

Une fois les notifications recueillies, les informations sont codées et enregistrées dans une base de données. Différents thesaurus ou codages sont mis à profit:

- ❖ des codages ont été établis par le VICH (coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques d'enregistrement des médicaments vétérinaires) pour les espèces et races animales, le statut physiologique de l'animal, la forme pharmaceutique, la voie d'administration et le dosage du médicament vétérinaire (**VICH, 2010**) ;
- ❖ VeDDRA (Veterinary Dictionary for Drug Regulatory Affairs) est un thesaurus répertoriant les signes cliniques observés et des précisions sur le médicament impliqué : classe, espèce de destination et voie d'administration (**KECK et IBRAHIM, 2001**) ;
- ❖ ATCvet est un système de classification anatomique, thérapeutique et chimique des médicaments vétérinaires qui peut être utilisé en pharmacovigilance vétérinaire pour l'enregistrement des effets indésirables. Il est basé sur les mêmes principes que le système de classification anatomique, thérapeutique et chimique des médicaments humains (**DAHLIN et al., 2001**).

IV-1-5-3. Evaluation des données

Les informations collectées sont évaluées par les instances compétentes. Le lien de causalité est établi par le centre de pharmacovigilance vétérinaire et conduit à un classement de type A (probable), B (possible), O (inclassable), N (improbable). Plus le nombre de cas classés A et B augmente pour un médicament donné, plus le système d'alerte attire l'attention du système de pharmacovigilance. Des mesures peuvent être alors prises pour éviter que ces effets indésirables surviennent à nouveau, allant de la mise en garde en adaptant le contenu du RCP jusqu'à l'interdiction de commercialisation du médicament. Des rapports annuels de pharmacovigilance sont publiés à ce sujet par diverses administrations (**FOLIA VETERINARIA, 2012**).

IV-2. IMPUTATION EN PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE

IV-2-1. Définition

L'imputation correspond à une analyse au cas par cas du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable. Il s'agit d'une analyse individuelle pour une notification donnée, qui ne peut prétendre estimer le potentiel de dangerosité du médicament dans l'absolu ou l'importance du risque induit par ce médicament dans une population (**BEGAUD, 1998**).

Les méthodes d'imputabilité servent à harmoniser et standardiser la démarche d'imputation, à la rendre reproductible d'un évaluateur à un autre. Elles servent également à améliorer la qualité des données, un cas ne pouvant être imputé que si l'on dispose de suffisamment d'informations (**AFSSAPS, 2006**). Elles représentent la seule démarche garantissant un minimum de fiabilité et de reproductibilité dans l'estimation d'un cas.

IV-2-2. Principes de base des méthodes d'imputabilité

Une dizaine de méthodes d'imputabilité sont actuellement connues et reposent d'une part sur des approches de type algorithmique (méthodes d'imputabilité classiques) et d'autre part sur la théorie des probabilités conditionnelles (**BENYOUSSEF, 2009**). La méthode d'imputabilité se compose en imputabilités intrinsèque et extrinsèque; (**MAROC, 2011**). Ces deux types d'imputabilité se font séparément pour chaque médicament qui serait en cause (**BEGAUX et al, 1984**).

IV-2-2-1. Imputabilité intrinsèque

L'imputabilité intrinsèque repose sur sept critères : chronologiques au nombre de trois (**tableau V**) et sémiologiques au nombre de quatre (**tableau VI**). Elle prend un score compris entre I_0 et I_4 .

❖ Critères chronologiques et évolutifs : ces critères concernent :

- l'administration (challenge), consistant à une évaluation de l'intervalle de temps entre le début du traitement par un médicament et l'apparition des

premiers symptômes d'effets indésirables. Ce qui exclu donc tous les cas de manifestations débutées avant les premières prises de médicament.

- l'arrêt (dechallenge) qui aboutit à 2 questions :
- le traitement par le médicament suspecté a-t-il été arrêté ou non ?
- si oui, les troubles constatés ont-ils régressé ?
- la réadministration (rechallenge) du médicament :
 - réadministration positive ou rechallenge positif si le traitement entraîne la réapparition de l'effet indésirable ;
 - réadministration négative ou rechallenge négatif si le traitement n'entraîne pas la réapparition de l'effet indésirable

Tableau V : Table de décision combinant les critères chronologiques (C) (MAROC, 2011)

Administration du médicament	Délai d'apparition de l'évènement						
	Très suggestif			compatible			Incompatible
Arrêt du médicament	Réadministration du médicament (R)						
	R (+)	R (0)	R (-)	R (+)	R (0)	R (-)	
Evolution							
Suggestive	C ₃	C ₃	C ₁	C ₃	C ₂	C ₁	C ₀
Non concluante	C ₃	C ₂	C ₁	C ₃	C ₁	C ₁	C ₀
Non concluante	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₀

Quatre éventualités s'avèrent possibles :

C₃ : chronologie vraisemblable ;

C₂ : chronologie plausible ;

C₁ : chronologie douteuse ;

C₀ : chronologie paraissant exclure le rôle du médicament.

- ❖ Critères sémiologiques : ces critères concernent la sémiologie proprement dite, les éventuels facteurs favorisants, une autre explication non médicamenteuse possible et les examens complémentaires spécifiques.

Tableau VI : Table de décision combinant les critères sémiologiques (S) (MAROC, 2011)

Sémiologie (clinique ou paraclinique)	Sémiologie					
	Evaluation du rôle de ce médicament (et ou facteur très favorisant bien validé)			Autres éventualités sémiologiques		
Test spécifique	L (+)	L (0)	L (-)	L (+)	L (0)	L (-)
Cause non médicamenteuse Absente						
	S ₃	S ₂	S ₁	S ₂	S ₂	S ₁
Possible (ou non recherchée)	S ₃	S ₃	S ₁	S ₂	S ₁	S ₁

Les trois résultats possibles sont :

S₃ : sémiologie vraisemblable.

S₂ : sémiologie plausible.

S₁ : sémiologie douteuse.

- ❖ Bilan d'imputabilité intrinsèque : La combinaison des deux tables de décision précédentes servent d'entrée à une troisième table (tableau 8) qui montre l'imputabilité intrinsèque finale. Il comporte cinq possibilités allant de I0 à I4. Ainsi, le rôle du médicament apparaît comme exclu, douteux, plausible, vraisemblable ou très vraisemblable (ALLAIN et *al.*, 2012).

Tableau VII : Table de décision de l'imputabilité intrinsèque (BENYOUSSEF, 2009 ; MAROC, 2011).

Chronologie	Sémiologie		
	S ₁	S ₂	S ₃
C ₀	I ₀	I ₀	I ₀
C ₁ : challenge	I ₁	I ₁	I ₂
C ₂ : dechallenge	I ₁	I ₂	I ₃
C ₃ : rechallenge	I ₃	I ₃	I ₄

I₄ : très vraisemblable

I₃ : vraisemblable

I₂ : plausible

I₁ : douteuse

I₀ : paraissant exclue

IV-2-2-2. Imputabilité extrinsèque

L'appréciation de l'imputabilité extrinsèque d'un médicament vétérinaire est orientée sur une cotation systématisée de données bibliographiques sur l'effet inattendu ou toxique soupçonné avec quatre niveaux standards allant de B₃ à B₀. Cette cotation est utile pour qualifier le degré de nouveauté de cet effet au moment de sa constatation puis éventuellement par la suite.

- ❖ B₃ : si l'effet indésirable est déjà décrit dans au moins un ouvrage pharmacologique de référence ;
- ❖ B₂ : si l'effet indésirable est publié au moins une fois, s'il est décrit avec une sémiologie proche ou rapporté avec un médicament apparenté ;
- ❖ B₁ : si l'effet indésirable est décrit dans d'autres éventualités que B₃ et B₂ ;
- ❖ B₀ : si l'effet indésirable est nouveau et n'a jamais été publié.

IV-2-3. Bilan d'imputabilité

Il existe 4 niveaux d'imputabilité selon le système ABON européen (**BENYOUSSEF, 2009 ; KECK et IBRAHIM, 2001**):

- ❖ **Niveau A** : le lien de causalité est « **Probable** »,
- ❖ **Niveau B** : le lien de causalité est « **Possible** »,
- ❖ **Niveau O** : le lien de causalité est dit « **Inclassable** »,
- ❖ **Niveau N** : qualifié d' « **Improbable** ».

La **figure 6** montre le bilan des déclarations spontanées d'effets indésirables rapportées en France en 2004 pour 3580 spécialités administrées en 2003.

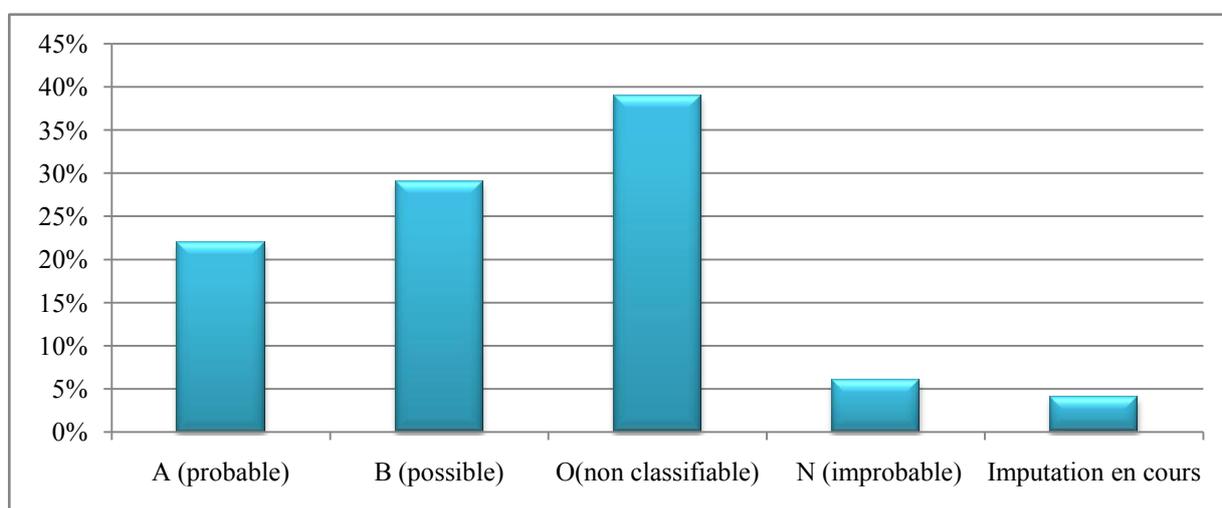


Figure 6: Lien de causalité entre la spécialité et les effets indésirables observés en France en 2003 (**HENNEL, 2005**).

IV-2-4. Mesures correctives après imputation

Dès que le lien de causalité est établi entre la prise d'un médicament vétérinaire et la survenue d'un effet indésirable, des mesures correctives sont prises telles que des modifications de l'étiquetage, de la posologie, des extensions des précautions d'emploi ou des restrictions d'utilisation. Si besoin y est, des mesures plus sévères telles que des suspensions voire des retraits d'AMM peuvent être prises (**KECK et VERMOREL, 2003**).

IV-3. LIMITES ET OBSTACLES DE LA PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE

La principale limite de la pharmacovigilance réside dans la sous-notification puisque les notifications dépendent de la motivation de l'observateur. En effet, de nombreux effets indésirables ne sont pas déclarés et cette sous-notification n'a pas une valeur constante.

IV-3-1. Définition de la sous-notification

La sous-notification est l'absence de notification à une structure de surveillance d'une partie des cas d'un effet indésirable survenu dans une région donnée (**MAROC, 2006**). Bien de paramètres peuvent participer à la sous-notification. Il s'agit entre autres de causes techniques et psychologiques :

- ❖ la méconnaissance de l'intérêt de la notification ;
- ❖ la charge du travail que donne la notification aux professionnels de santé
- ❖ le sentiment de culpabilité ;
- ❖ le non intéressement des professionnels de santé à la notification des effets des médicaments (**BENCHEIKH, 2006**),
- ❖ certains des professionnels de santé craignent que la reconnaissance d'un effet indésirable puisse avoir un effet négatif sur leur compétence, voire même avoir des répercussions légales ;
- ❖ la réticence des professionnels à déclarer un cas d'effet indésirable parce qu'ils n'arrivent pas à établir le lien de causalité entre la manifestation de l'effet indésirable et le médicament (sachant qu'il est essentiel de déclarer toute réaction suspecte) (**BENCHEIKH, 2006** et **UMC, 2000**).

IV-3-2. Conséquences de la sous-notification

La sous-notification peut avoir des conséquences comme :

- ❖ le retard de la détection de signal (d'évènements indésirables qui a dépassé le seuil accepté ou fixé) ;

- ❖ la sous-estimation de l'ampleur d'un problème.

Le signal est déclenché par le Centre International ou par le Centre National de pharmacovigilance et attire l'attention sur le médicament concerné, il incite à une surveillance plus attentionnée, et peut aboutir au déclenchement d'une alerte mettant ainsi en place des enquêtes ou des études pour valider la responsabilité du médicament (MAROC, 2011).

En pharmacovigilance, la détection d'un signal dépend du nombre de notifications mais également de la pertinence des rapports et de la qualité des données rapportées.

IV-4. ORGANISATION DE QUELQUES SYSTEMES DE PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE

Certains pays comme l'Angleterre et l'Afrique du Sud disposent des systèmes de pharmacovigilance bien organisés et fonctionnels.

IV-4-1. Système britannique de pharmacovigilance vétérinaire

Le système britannique de pharmacovigilance vétérinaire est appelé Veterinary Medicine Directorate (VMD). Il relève du ministère de l'environnement, de l'alimentation et des affaires rurales (Department for Environment, Food and Rural Affairs, DEFRA) qui assure la régulation, l'évaluation et la gestion du médicament vétérinaire dans sa globalité. Il assure à ce titre la responsabilité du système national de pharmacovigilance vétérinaire et donc publie un rapport annuel bien documenté de quatre pages, relatant l'essentiel de leurs activités.

Les données sont recueillies et validées au niveau national, l'évaluation et l'avis et/ou la décision sont centralisés au niveau communautaire européen à l'EMEA (European Medicines Evaluation Agency) par l'intermédiaire du comité des médicaments à usage humain (CHMP) et de son groupe de travail européen de pharmacovigilance (AFSSA, 2011). Sur la période 2005-2011, la base de données européennes Eudravigilance a répertorié 7718 cas de déclarations d'effets indésirables en provenance du VMD (BLANCHET et *al.*, 2011).

IV-4-2. Système sud africain de pharmacovigilance vétérinaire

La surveillance des effets indésirables des médicaments vétérinaires dans les pays africains est un concept relativement nouveau. L'Afrique du Sud n'en fait pas exception. Bien qu'en Afrique du Sud, il y avait une certaine mesure contrôlée des médicaments vétérinaires à partir de 1947, aucun système officiel de surveillance d'effets indésirables des médicaments n'a été lancé jusqu'à la fin des années 1990.

Le centre d'informations sur les médicaments et de pharmacovigilance vétérinaire (VP & MIC) a été initialement établi sur des bases informelles au sein du Département de pharmacologie et de toxicologie de la faculté des sciences vétérinaires de l'Université de Pretoria, comme une entreprise purement académique en 1998. Ce n'est qu'après consultation du conseil de contrôle des médicaments d'Afrique du Sud (MCC) en 2003, que le VP & MIC a été officiellement reconnu comme le site pour la surveillance des effets indésirables des médicaments vétérinaires. Selon les règles et règlements de la Loi 37/47, tous les effets indésirables sont rapportés directement au registraire de la Loi par le titulaire de l'enregistrement ou de tout membre du public. Bien que la Loi rende possible l'utilisation du formulaire et de la base de données de suivi, du centre, l'utilisateur n'a pas de mandat officiel pour enregistrer les effets indésirables des médicaments (ADR) au nom du centre (NAIDOO, 2009) (Fiche de déclaration en annexe N°4).

IV-5. IMPORTANCE DE LA TRAÇABILITE EN PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE

IV-5-1. Définition de la traçabilité

La traçabilité a été définie par la norme ISO 8402-1994 relative à l'assurance qualité comme : « l'aptitude à retrouver l'historique, l'utilisation ou la localisation d'une entité aux moyens d'identifications enregistrées ».

L'entité que l'on souhaite ici tracer est le médicament vétérinaire. Les identifications sont : le nom du médicament, le numéro d'AMM, le numéro de lot et la date de péremption qui seront enregistrés sur un support informatisé ou papier. La notion de

lot est à la base de la traçabilité du médicament (**RAJNCHNCHAPEL-MESSAI, 2000**).

Les termes traçabilités « ascendante et descendante », « amont et aval », « produit et logistique » ne sont que des façons de désigner soit une partie d'un système de traçabilité soit son objectif (**SOROSTE, 2002**).

La traçabilité ascendante est l'aptitude à retrouver l'historique d'un produit (par exemple l'origine géographique, les caractéristiques de ce produit).

La traçabilité descendante est l'aptitude à retrouver la mise en œuvre ou l'emplacement d'un produit (par exemple expédition de tel lot de produit fini chez tel ou tel distributeur).

Si la traçabilité ascendante et la traçabilité descendante sont deux notions absolues pour désigner le sens de la traçabilité sur la chaîne, la traçabilité amont (identification des fournisseurs) et la traçabilité aval (identification des clients) correspondent au point de vue d'un acteur dans la chaîne d'approvisionnement (**LEFEUVRE, 2003**).

IV-5-2. Importance de la traçabilité des médicaments vétérinaires

Le médicament vétérinaire est un intrant de la production animale, ce qui signifie qu'il entre dans la chaîne alimentaire en étant administré aux animaux dont les produits sont destinés à la consommation humaine. Par conséquent, la traçabilité du médicament vétérinaire doit être envisagée depuis son élaboration jusqu'à l'assiette du consommateur en passant par l'élevage au sein duquel il est utilisé, ceci dans un objectif de sécurisation de la chaîne alimentaire (**VEDEAU, 2003**).

Comme outil de communication, la traçabilité peut servir à répondre aux attentes du consommateur en matière d'information pour rassurer et promouvoir la confiance de celui-ci dans la sécurité et la qualité des denrées alimentaires d'origine animale. Les acteurs de la filière du médicament sont quant à eux à la base de l'information à travers les enregistrements qu'ils effectuent.

La traçabilité contribue à la sécurité sanitaire en permettant un retrait ou un rappel des lots de médicaments vétérinaires du circuit de commercialisation (**DICHARD, 1995**).

Ainsi le retrait de lot d'un médicament vétérinaire peut être envisagé suite à l'identification d'un défaut de qualité et/ou d'un problème de pharmacovigilance et/ou suite à une décision de suspension/suppression d'AMM. Par ailleurs, en cas de risque sanitaire grave, la traçabilité permet un rappel des denrées provenant d'animaux auxquels ont été administrés ces lots de médicament (AFSSA, 2005).

La traçabilité ascendante sert notamment à trouver la cause d'un problème de qualité tandis que la traçabilité descendante est importante en cas de rappel (opération qui vise à faire cesser la consommation de produits de telle marque lorsqu'il existe un risque avéré ou même potentiel pour le consommateur) ou de retrait (opération qui vise à faire cesser la commercialisation des produits défectueux, ne mettant pas en cause la sécurité du consommateur) de produits.

La traçabilité produit désignant le suivi qualitatif des produits est utilisée par un fabricant pour rechercher les causes d'un problème de qualité, que ce soit en amont, si l'incident a pu se produire chez ses fournisseurs de matières premières, que ce soit en aval, si l'incident a pu se produire lors du transport.

La traçabilité logistique quant à elle désigne le suivi quantitatif des produits. Elle permet de localiser les produits, de déterminer les destinations et les provenances. Elle est utilisée notamment pour les rappels et retraits de produits ou pour en connaître l'origine. Sur l'ensemble de la chaîne, la traçabilité logistique est indispensable pour une réelle traçabilité du produit (LEFEUVRE, 2003).

Il existe d'autres avantages à faire la traçabilité dans la mesure où elle peut permettre :

- ❖ une meilleure gestion des stocks (suivi des dates de péremption) ;
- ❖ un abattage sélectif des animaux auxquels un lot de médicaments défectueux aurait été administré car aujourd'hui le principe de précaution imposerait un abattage total ;
- ❖ de rassurer le consommateur et donc d'éviter une baisse de consommation des denrées qui a toujours des conséquences financières importantes ;
- ❖ l'obtention de certifications, de labels pour l'éleveur (LEFEUVRE, 2003).

IV-5-3. Moyens techniques

Pour assurer une traçabilité performante, il est nécessaire de disposer d'outils. C'est pourquoi, le Centre Européen d'Etudes pour la Santé Animale (CEESA) a élaboré une proposition pour mettre en place un système d'identification des médicaments vétérinaires en Europe (**EAHSC, 2002**).

Le système de traçabilité des médicaments vétérinaires en Europe repose sur deux éléments, un code à barre EAN et une base de données centralisée.

- ❖ Le code à barre EAN est un standard mondial permettant une identification claire et unique. Le numéro ENA (ENA-13, EAN-128) peut être lu de manière optique par un scanner par l'intermédiaire de sa forme codifiée et constitue la base pour un contrôle efficient et bon marché des flux de médicaments depuis le fabricant jusqu'à l'utilisateur final et inversement. Un numéro EAN-13, rattaché à l'AMM, serait imprimé sur le conditionnement secondaire du médicament. Lors de l'expédition de ces médicaments, un numéro EAN-128, intégrant au minimum le numéro de lot, serait attribué en plus.
- ❖ A terme, il est prévu d'affecter d'emblée un numéro EAN-128, intégrant le numéro de lot et la date de péremption.
- ❖ A ce système de code EAN, il faut associer une base de données centralisant au minimum les informations suivantes : fabricant, nom du produit, numéro d'AMM, pays. L'accès à cette base de données serait réservé aux fabricants (lecture et écriture) aux autorités nationales et européennes (lecture) ainsi qu'aux autres de la chaîne du médicament. L'attribution du numéro EAN-13 se ferait par le fabricant, l'administration contrôlerait l'adéquation entre le numéro EAN-13 et le produit (**LEFEUVRE, 2003**).
- ❖ Il serait préférable de mettre en place directement un code à barre EAN-128 intégrant le numéro de lot et la date de péremption sur le conditionnement secondaire, de même si cela nécessite un délai plus long, car l'intérêt d'un tel système est de pouvoir suivre les lots (**RAJINCHAPEL-MESSAI, 2000**).

IV-5-4. Limites et obstacles de la traçabilité

IV-5-4-1. Limite de la traçabilité

La traçabilité totale du médicament vétérinaire consisterait à suivre le médicament depuis sa fabrication jusque dans l'assiette du consommateur. Cela se rapproche davantage d'un objectif vers lequel on pourrait tendre que de la réalité. Cette traçabilité totale ne peut se faire uniquement que pour les filières animales où l'identification des animaux (individuellement ou par lot) est réalisée.

Actuellement, l'ordonnance est le seul support qui peut assurer une traçabilité, toutefois partielle. En effet, celle-ci ne prend pas en compte les numéros de lot, exclut les médicaments non soumis à prescription et bien entendu les médicaments délivrés sans ordonnance. Même quand l'ordonnance existe, elle ne permet pas d'effectuer des retraits de lots de façon satisfaisante. En France, en cas d'urgence, du fait de l'absence de traçabilité des médicaments au niveau des distributeurs, l'AFSSA est obligée parfois de recourir à d'autres moyens comme les communiqués de presse. Par exemple, suite à un cas d'effet indésirable grave chez l'homme lié à l'utilisation sur un chien d'une lotion antiparasitaire à base d'organophosphoré (dipylate), l'AFSSA a dû suspendre l'AMM du médicament en cause. Ce produit étant vendu par des différents circuits (pharmacies, vétérinaires, grandes surfaces) mais aussi sous des noms de marque différents, le retrait n'a pu être effectif rapidement. La dérogation accordée à ces produits antiparasitaires peut poser des problèmes de santé publique (difficulté de retrait de lot, déclaration de pharmacovigilance) (LEFEUVRE, 2003).

Les raisons qui expliquent ces dérives en sont multiples. Parmi celles-ci, l'on peut énumérer entre autres :

- ❖ une insuffisance de contrôle des administrations

La pharmacie vétérinaire n'a jamais été une préoccupation majeure des services chargés de veiller à l'application de la Loi (DELOMENIE *et al.*, 2002).

- ❖ des sanctions peu sévères

Pour les vétérinaires, des peines de suspension d'exercices professionnels (2 semaines à 5 ans) sont prononcées lors d'une vente de médicament avec des

ordonnances de couverture sans examen ni connaissance des animaux ou vente par correspondances.

Pour les pharmaciens, des sanctions mineures sont prononcées, même lorsque ces infractions portent sur des quantités importantes.

Les éleveurs font rarement l'objet de sanctions (**DELOMENIE et al., 2002**).

❖ Un dispositif juridique mal adapté

Des évolutions importantes se sont produites dans le secteur de l'élevage et dans le domaine du médicament vétérinaire. Cependant, le dispositif juridique a peu évolué et l'application de la réglementation sur certains points paraît difficile pour les professionnels de la santé animale et les acteurs intervenants dans le domaine du médicament vétérinaire (**LEFEUVRE, 2003**). Il paraît donc nécessaire de faire évoluer la réglementation.

IV-5-4-2. Les obstacles à la traçabilité

La traçabilité des médicaments vétérinaires est confrontée à des obstacles majeurs.

- ❖ le point critique pour un système de traçabilité est une rupture dans l'enregistrement des informations au niveau d'un des maillons de la chaîne (**SOROSTE, 2002**). Aussi tous les acteurs doivent avoir une parfaite compréhension de l'intérêt du système. Par conséquent, une information, voire une formation, est indispensable auprès de l'ensemble des acteurs.
- ❖ l'investissement en temps et en moyens est perçu comme une contrainte supplémentaire, au lieu d'être considéré comme un engagement vers une démarche qualité au profit du consommateur.
- ❖ vis-à-vis du consommateur, l'éleveur et son registre d'élevage ont un rôle clé puisqu'ils permettent de faire le lien entre les médicaments administrés et les denrées d'origines animales. A ce jour, aucune sanction pénale n'est prévue en cas de mauvaise tenue du registre d'élevage.

- ❖ un système de traçabilité n'apparaît uniquement que comme un outil de contrôle, mais il faut noter que c'est avant tout un outil de gestion des risques sanitaires.
- ❖ un système de traçabilité ne peut empêcher l'utilisation de substances illégales, mais il peut permettre d'identifier un usage détourné de médicaments autorisés.
- ❖ des difficultés techniques (mis en place du code barre) sont possibles **(LEFEUVRE, 2003)**.

La surveillance des effets indésirables des médicaments vétérinaire ainsi que leur la traçabilité sont deux éléments essentiels pour une bonne gestion du risque.

CHAPITRE V : GESTION DU RISQUE

Les médicaments vétérinaires représentent un danger potentiel pour l'animal, l'homme et l'environnement. Des mesures sont donc prises à cet effet pour minimiser ce risque.

V-1. GESTION DU RISQUE SUR LES ANIMAUX ET LES HUMAINS

La gestion du risque sur l'animal et sur l'homme recouvre l'ensemble des mesures ou pratiques pour réduire les risques des médicaments vétérinaires sur ces derniers à un niveau acceptable. Le législateur fait une distinction entre le professionnel et le non professionnel. Il considère que le professionnel du médicament vétérinaire peut avoir accès à certaines protections, comme les gants ou les masques homologués. En revanche, le non professionnel peut difficilement se prévenir du risque, puisque que l'accès à des protections sophistiquées est plus difficile. Certaines restrictions d'usage permettent de réduire le risque, comme la restriction de la distribution du médicament, la réduction de la taille du conditionnement, sa sécurisation, l'exclusion de groupe de personnes à risque comme les femmes enceintes ou les personnes allergiques **(ROYER, 2007)**.

Les efforts de sécurité ne s'arrêtent pas à l'AMM du médicament. La gestion du risque est poursuivie sur le terrain.

Il faut sans cesse sensibiliser les utilisateurs de médicaments vétérinaires par des informations adéquates comme par exemple celle de rappeler la nécessité de lire les notices. Soulignons à cet égard les initiatives françaises du Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire : publication d'un guide sur la bonne utilisation du médicament vétérinaire, participation au guide de bonnes pratiques de gestion du médicament vétérinaire de la SNGTV (Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires) et autres actions de sensibilisation et de formation des vétérinaires, des éleveurs et des propriétaires d'animaux **(ROYER, 2007)**.

V-2. GESTION DU RISQUE SUR L'ENVIRONNEMENT

La ligne directrice 2006/C 132/08 de l'Union Européenne définit ce qu'est un risque potentiel grave pour l'environnement, c'est-à-dire un risque important pour au moins une des composantes de l'environnement (air, eau, sol), lors de l'utilisation ou l'élimination du médicament vétérinaire. Dans ce cas, les Etats Membres de l'Union Européenne peuvent refuser d'octroyer l'AMM à un médicament vétérinaire, en vertu de l'article 33 de la Directive 2001/82/EC. Ils peuvent aussi attribuer l'AMM sous condition qu'une stratégie de gestion du risque soit mise en place. Les stratégies de gestion du risque, que les Etats Membres peuvent imposer aux industries du médicament sont diverses : restriction d'utilisation, restriction d'épandage, précautions d'emploi. Ces mesures, visant à réduire le risque pour l'environnement lors de l'emploi du médicament vétérinaire, sont communiquées aux utilisateurs du médicament (vétérinaires, éleveurs ou propriétaires), grâce aux étiquetages, boîtes, notices et étiquettes. Ainsi, sur l'étiquetage d'une solution buvable antiprotozoaire cryptosporidiostatique pour veaux, on peut lire par exemple « Précautions particulières pour l'environnement : la spécialité ne doit pas être jetée dans les cours d'eau car elle peut être toxique pour les poissons et autres organismes aquatiques ». Sur les étiquetages d'une solution injectable d'ivermectine destinée aux bovins et ovins, il est mentionné « Extrêmement dangereux pour les poissons et autres organismes aquatiques. Ne pas contaminer les eaux de surface ni les fossés de drainage avec le produit ou le récipient utilisé ». On peut également trouver sur les étiquetages des phrases telles que « les lisiers et fumiers contenant la molécule XX ne doivent pas être épandus deux années consécutives sur la même parcelle ».

Une fois sur le terrain, les impacts du médicament vétérinaire sont surveillés grâce au système de pharmacovigilance européen. En effet, la pharmacovigilance ne prend pas seulement en compte les effets indésirables chez l'animal. Les effets indésirables chez l'homme, les inefficacités ou les problèmes potentiels pour l'environnement doivent être notifiés de la même façon auprès des centres de pharmacovigilance (**IMBS-VIALLET, 2007**).

V-3. PLACE DE LA TRAÇABILITE DANS LA GESTION DU RISQUE

La gestion du risque dû à un médicament vétérinaire fait ainsi appel à la traçabilité. La traçabilité est un élément essentiel car elle est synonyme de maîtrise, de transparence et de qualité (LOUIS, 2001). Elle n'est pas un objectif en soi mais un moyen, un outil préventif et offensif pour apporter la preuve que les informations fournies sont fiables. Face aux différentes crises sanitaires comme par exemple le sang contaminé en France, des obligations en matière de traçabilité ont été prises par les autorités (HERVAGAUT, 2000).

Mettre en place un système de traçabilité, c'est associer systématiquement un flux d'informations à un flux physique de produits. Ces informations doivent être acheminées, partiellement ou totalement, à chaque cession de produit entre opérateurs, grâce à un système d'Echange de Données Informatiques (EDI).

La traçabilité peut, en dehors de son utilisation dans les systèmes d'assurance qualité ou logistique, servir deux objectifs distincts : l'information et la sécurité sanitaire (LEFEUVRE, 2003).

V-3-1. Information

Un système de traçabilité doit être conçu à priori afin de permettre à posteriori de retrouver des informations.

❖ L'information des consommateurs

Les consommateurs doivent avoir des informations fiables concernant l'origine d'un produit et suivre son parcours, de l'usine ou de l'étable jusqu'au rayon de distributeurs au détail (LEFEUVRE, 2003).

❖ L'information des acteurs de la chaîne du médicament

L'information concerne aussi les acteurs de la chaîne du médicament : fabricants, distributeurs, vétérinaires, pharmaciens, éleveurs, services de l'Etat et industriels de l'agroalimentaire qui sont à l'origine de l'information par l'enregistrement qu'ils effectuent. En contrepartie, un retour adapté d'information au destinataire, est nécessaire (LEFEUVRE, 2003).

V-3-2. Sécurité sanitaire

La sécurité sanitaire constitue l'enjeu majeur de la traçabilité du médicament. Lors de la mise sur le marché d'un médicament, comme pour tout produit, une obligation générale de sécurité s'impose (**SOROSTE, 1999**).

❖ Retrait de lots

En cas de risque sanitaire grave, la traçabilité contribue à la sécurité sanitaire en permettant un retrait ou un rappel des lots d'un médicament dans le circuit de commercialisation (**DICHARD, 1995**) et un rappel de denrées provenant d'animaux auxquels ont été administrés ces lots de médicament (**LEFEUVRE, 2003**).

❖ La pharmacovigilance

Les éventuels effets indésirables rencontrés chez l'homme ou chez l'animal font l'objet d'un suivi très précis et sont rapportés très régulièrement aux autorités de tutelle. Une enquête peut être aussi diligentée par l'agence en charge du médicament vétérinaire à l'échelon national ou européen en cas de faits nouveaux. Des mesures correctrices peuvent être mises en place très rapidement (**ROYER, 2007**).

La pharmacovigilance permet d'optimiser la sécurité d'emploi des médicaments après l'AMM mais aussi d'évaluer les risques pour renforcer la sécurité sanitaire. La traçabilité est indispensable en termes d'imputabilité pour obtenir une pharmacovigilance performante. Cependant, elle ne doit pas se substituer à l'analyse du risque à priori (**SOROSTE, 2000**).

V-4. COMMUNICATION SUR LE RISQUE

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et l'étiquetage devront décrire, de manière transparente, les éventuels effets indésirables, les expositions à éviter pour minimiser les risques concernés, les mesures à prendre pour éviter l'exposition et enfin la conduite à tenir en cas d'exposition (**ROYER, 2007**).

L'échange d'information entre le centre et celui qui enregistre les effets indésirables sur le terrain, dans le respect de la confidentialité, devrait faciliter la collecte des données même si la déclaration des accidents relevant de la pharmacovigilance est un

devoir légal imposé aux industriels. En retour, le système devrait permettre d'attirer l'attention sur des produits contenant des principes actifs vis-à-vis desquels, des suspicions relatives à l'augmentation du rapport risque/bénéfice existent.

Une centralisation efficace des données couplée à un système d'alerte vis-à-vis des fermes s'inscrit dans une logistique de pharmaco-épidémiologie indispensable pour engager les actions adéquates visant à confirmer une suspicion et gérer les problèmes identifiés. Le but ultime est d'harmoniser les rubriques des Résumés RCP : contre-indications, effets indésirables, précautions particulières d'emploi, interactions médicamenteuses, symptômes de surdosage, mise en garde particulière à chaque espèce cible, précautions particulières à prendre par la personne qui administre le produit aux animaux (**FOLIA VETERINARIA, 2002**).

En France, les données de pharmacovigilance pour un médicament, c'est-à-dire l'ensemble des effets indésirables rapportés par les professionnels de santé à partir de la commercialisation de ce médicament, sont rassemblées et analysées par le laboratoire pharmaceutique titulaire ou exploitant du produit dans un PSUR (rapport périodique actualisé relatif à la sécurité, en anglais Periodic safety update report). Ce document est fourni régulièrement aux autorités de santé, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), tous les six mois pour un médicament nouveau durant les deux premières années, puis annuelle pour les deux années suivantes et à terme tous les trois ans (la sécurité d'utilisation du produit étant vérifiée sur de larges populations).

Un PSUR est notamment requis pour le renouvellement unique de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament (**WIKIPEDIA, 2012**).

Conclusion partielle

La revue de la littérature ci-dessus montre que le marché mondial du médicament vétérinaire est très important. Malgré la consommation importante du médicament vétérinaire dans le monde, il présente des toxicités et risques multiples qui ne sont pas totalement identifiés dans le cadre des essais précliniques et cliniques au moment de l'AMM. C'est en cela que réside l'intérêt de la pharmacovigilance vétérinaire qui est un outil de surveillance des médicaments vétérinaires après leur commercialisation.

Des enquêtes pilotes réalisées sur la qualité des médicaments vétérinaires en circulation dans les pays au sud du Sahara ont montré l'existence d'une non-conformité de ces produits sur les plans de qualité.

Face à ce constat, il apparaît judicieux de se poser la question de savoir quel est l'état des lieux sur la pharmacovigilance et la traçabilité du médicament vétérinaire au Togo et comment les acteurs intervenant dans la manipulation du médicament vétérinaire appréhendent-ils ces concepts ?

La tentative de réponse à cette interrogation sera donnée dans la deuxième partie de ce travail.

**DEUXIEME PARTIE : PHARMACOVIGILANCE ET
TRACABILITE DES MEDICAMENTS VETERINAIRES
AU TOGO**

CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES

I-1. ZONE ET PERIODE D'ETUDE

L'enquête proprement dite s'est déroulée au Togo, précisément dans les communes de Lomé (Préfecture de Golf, Région Maritime) et de Dapaong (Préfecture de Tône, Région des Savanes). Cette étude a couvert une période allant du 1^{er} Août au 31 Octobre 2013. Le choix de ces deux communes se justifie par le fait qu'on y trouve tous les grossistes importateurs de médicaments vétérinaires, les représentants de firmes pharmaceutiques vétérinaires et la majorité des vétérinaires cliniciens privés

(Tableau II).
TOGO

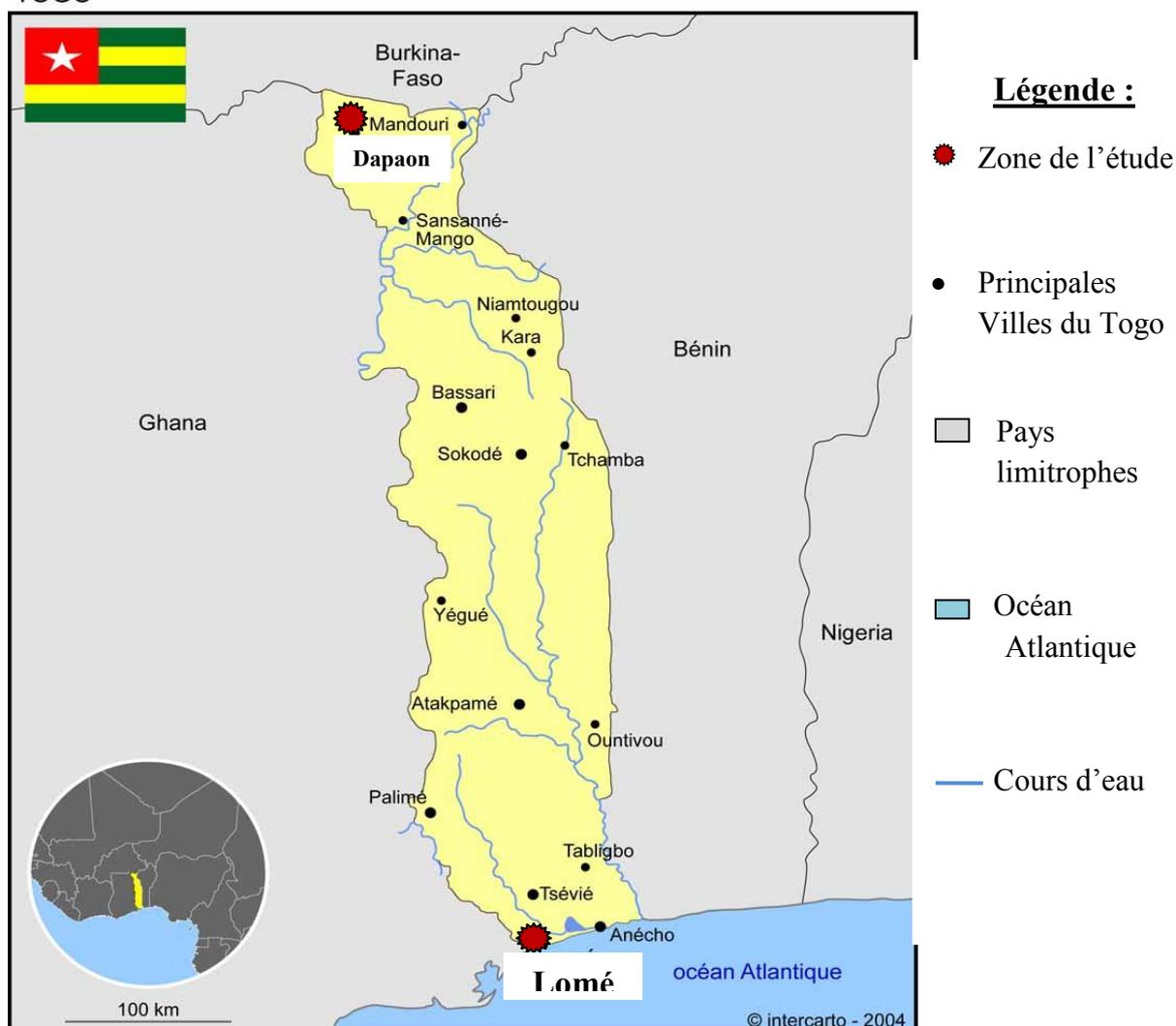


Figure 7 : Localisation des lieux d'enquêtes (AFRIQUE PLANETE. COM, 2011)

I-2. MATERIEL

Comme matériel, nous avons utilisé un questionnaire destiné à chaque catégorie d'acteurs de la filière du médicament vétérinaire (**annexe 2 à 10**).

I-3. METHODES

Elle a consisté en deux types d'enquête : une exploratoire et l'autre par questionnaire.

I-3-1. Enquête exploratoire

Elle a consisté d'une part, à des entretiens avec les autorités en charge de l'élevage, précisément les responsables des services vétérinaires et a permis de recueillir des informations concernant :

- ❖ les textes juridiques en vigueur portant sur la pharmacovigilance vétérinaire et la traçabilité des médicaments vétérinaires ;
- ❖ les déclarations d'effets indésirables et d'inefficacités présumées d'un médicament vétérinaire survenant chez l'animal et/ou chez l'homme et la provenance de ces déclarations ;
- ❖ l'organisation et le fonctionnement d'une éventuelle structure chargée de la pharmacovigilance vétérinaire au Togo ;
- ❖ les adresses des acteurs de la filière médicaments vétérinaires à enquêter :
 - les représentants des firmes pharmaceutiques ;
 - les vétérinaires cliniciens privés ;
 - les grossistes-distributeurs des médicaments vétérinaires ;
 - les responsables des groupements d'éleveurs

D'autre part, l'entretien avec les responsables du laboratoire national de la Direction de l'Elevage (DE) du Togo, pour recueillir des informations concernant l'organisation et le fonctionnement du laboratoire mais aussi et surtout de recueillir d'éventuels cas d'intoxications humaines imputables aux médicaments vétérinaires.

I-3-2. Enquête descriptive transversale

I-3-2-1. Identification du public cible

L'enquête transversale a concerné au total 24 acteurs de la filière du médicament vétérinaire à savoir : 15 professionnels de santé animale, 3 grossistes-importateurs-distributeurs, 4 responsables de groupements d'éleveurs et 2 représentants de firme pharmaceutique.

I-3-2-2. Collecte de données

La collecte des données a été faite grâce à un questionnaire qui comprend 2 ou 3 parties selon les acteurs. La première partie est relative à l'identification des acteurs (représentant de firme pharmaceutique, professionnels de santé animale, grossistes-importateurs-distributeurs, le responsable du groupement d'éleveur). La deuxième partie a consisté au recensement des cas présumés d'effets indésirables et d'inefficacités des médicaments vétérinaires survenus chez l'animal et/ou chez l'homme, mais aussi à l'estimation du niveau de connaissance des acteurs sur la pharmacovigilance vétérinaire et les textes juridiques portant sur la pharmacovigilance vétérinaire. La troisième et dernière partie a consisté à l'évaluation acteurs en matière de traçabilité du médicament vétérinaire et à l'estimation de leur niveau de connaissance sur cette notion.

Pour estimer le niveau de connaissance des acteurs de la filière du médicament vétérinaire sur la pharmacovigilance vétérinaire, les critères suivants ont été choisis :

- ❖ définition de la pharmacovigilance vétérinaire (par tous les acteurs) ;
- ❖ importance de la déclaration des cas d'effets indésirables ou de suspicions d'inefficacités présumés d'un médicament vétérinaire (pour tous les acteurs) ;
- ❖ existence d'un système de pharmacovigilance dans la firme (pour les représentants de firme pharmaceutique) ;
- ❖ niveau de connaissance des textes juridiques portant sur la pharmacovigilance en vigueur au Togo (pour tous les acteurs) ;

- ❖ et besoin ou non d'informations ou de formations sur la pharmacovigilance vétérinaire (pour tous les acteurs).

Pour l'estimation du niveau de connaissance des acteurs de la filière sur la traçabilité, les critères suivants ont été retenus :

- ❖ définition de la traçabilité (pour tous les acteurs) ;
- ❖ avantages à effectuer la traçabilité des médicaments vétérinaires (pour tous les acteurs) ;
- ❖ délivrance ou non des médicaments vétérinaires sans ordonnance (pour les professionnels de santé animale) ;
- ❖ enregistrement ou non de toute entrée ou sortie de médicaments vétérinaires dans la structure (pour les professionnels de santé animale, les éleveurs, les grossistes-importateurs-distributeurs) ;
- ❖ et possession ou non d'un registre d'élevage (pour les éleveurs) ;

I-3-2-3. Saisie et analyse des données

Les données récoltées ont été saisies avec le logiciel EPIDATA 3.1 puis exportées dans le tableau Excel. Ensuite, l'analyse a été faite avec le logiciel R 386 3.1.0 Commander.

Les résultats de cette enquête sont exprimés sous forme de fréquences calculées selon les catégories à partir du nombre d'observations sur le nombre total de cas d'évènements indésirables déclarés.

CHAPITRE II : RESULTATS

II-1. ETATS DES LIEUX SUR LA PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE

II-1-1. Textes réglementaires instituant la pharmacie vétérinaire au Togo

L'exercice de la profession vétérinaire au Togo est régi par une réglementation précise. Il en est de même pour la commercialisation des médicaments vétérinaires.

En effet :

l'Article 24 de l'ARRETE N°44 /MAEP/SG/DEP du 08 Juin 2005, fixant les conditions d'exercice de la profession vétérinaire au Togo précise que les personnes autorisées à exercer la profession vétérinaire sont tenues de se conformer à la réglementation en vigueur concernant l'achat, la détention et la délivrance des médicaments vétérinaires.

L'ARRETE N°73 /MAEP/SG/DEP du 24 Aout 2005, fixant les conditions d'exercice de la profession des grossistes répartiteurs des produits vétérinaires au Togo stipule que :

- ❖ **Article 4** : le grossiste répartiteur est le seul, habilité à assurer l'importation des produits vétérinaires ;
- ❖ **Article 5** : la qualité de répartiteur est subordonnée à la délivrance d'un agrément par l'autorité compétente en matière d'élevage. L'exercice de cette profession suppose que la personne physique est titulaire d'un diplôme de docteur en médecine vétérinaire ou que la personne morale est dirigée par un docteur vétérinaire inscrit à l'ordre national des médecins vétérinaires.
- ❖ **Article 10** : l'activité de grossiste répartiteur est incompatible avec l'activité de vétérinaire en clientèle privée rurale ou urbaine. Il n'est donc pas autorisé au grossiste répartiteurs de procéder à la distribution des médicaments vétérinaires au détail.

❖ **Article 11** : dans l'exercice de son activité, le grossiste répartiteur est soumis aux obligations ci-après :

- Veiller au respect scrupuleux des règles d'éthiques édictées par la déontologie de la profession vétérinaire au Togo ;
- Veiller à la régularité des commandes des médicaments essentiels et à la commercialisation des médicaments ayant obtenu le visa d'entrée pour les médicaments fabriqués à l'étranger ou l'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments fabriqués au Togo ;
- Faciliter le prélèvement d'échantillons de médicament par les inspecteurs de la direction de l'élevage et de la pêche en vue du contrôle de la qualité et de la conformité des médicaments disponibles en magasins.
- Assurer la protection sanitaire, le stockage et la conservation des produits. Le grossiste répartiteur devra à cet effet disposer de locaux comportant :
 - Une chambre froide pour la conservation des produits soumis à une température entre 0° et 4° Celsius ;
 - Un local climatisé pour les produits devant être conservés à une température inférieure à 25° Celsius.
 - Un local spécial isolé conforme aux normes de sécurité prévues par la réglementation concernant la réglementation des produits inflammables.
- S'assurer que l'accès à la zone de stockage des médicaments est protégé et isolé des autres parties de l'immeuble ;
- Stocker les produits vétérinaires de manière à garantir leur qualité.

L'ARRETE N°84/10 /MAEP/Cab/SG/DE du 24 Septembre 2010, fixant les conditions d'exercice de la profession de grossiste répartiteur des produits vétérinaires au Togo stipule :

❖ **Article 2** : l'importation de médicaments vétérinaires est soumise à une autorisation préalable de l'autorité compétente. Elle est sollicitée :

- Dans le cas d'un médicament bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), par le responsable d'un établissement bénéficiant de l'autorisation administrative conformément aux lois et règlement en vigueur en tant que dépositaire agissant pour le compte du titulaire de l'AMM ou par le responsable d'un établissement autorisé en tant que distributeur,
 - Dans le cas d'une importation à des fins expérimentales par le responsable d'un établissement bénéficiant de l'autorisation administrative, telle que prévue par les lois et règlements en vigueur, et agissant pour le compte du promoteur de l'expérimentation ou par les investigateurs ou expérimentateurs eux-mêmes sur justification de leur qualité.
- ❖ **Article 4** : l'enlèvement des médicaments vétérinaires importés se fait en présence des inspecteurs vétérinaires.
- Selon le **DECRET N° 2012-015/PR du 04 Avril 2012** portant réglementation de la pharmacie vétérinaire au Togo :
- ❖ **Article 4** : à l'exception des aliments médicamenteux, aucun médicament vétérinaire ne peut être mis sur le marché togolais, délivré au public ou administré à l'animal s'il n'a reçu au préalable une autorisation de mise sur le marché délivré par la commission de l'UEMOA dans les conditions mentionnées au règlement n°02/2006/CM/UEMOA du 26mars 2006.
 - ❖ **Article 7** : la fabrication, l'importation, la distribution en gros et l'exportation de médicaments vétérinaires y compris les aliments médicamenteux et les médicaments soumis à des essais cliniques ne sont effectuées que par des entreprises ou organismes disposant d'un ou plusieurs établissements pharmaceutiques vétérinaires autorisés et fonctionnant dans les conditions régies par le présent titre.
 - ❖ **Article 10** : les activités relatives à la fabrication, l'importation et la distribution en gros de médicaments vétérinaires sont réalisées

conformément aux bonnes pratiques dont les principes sont définis par arrêté du ministre chargé de l'élevage.

- ❖ **Article 24** : l'acquisition, la détention en vue de la délivrance au détail, la cession à titre gratuit ou onéreux aux utilisateurs des médicaments vétérinaires sont réservées à des personnes habilitées dans le cadre d'un plein exercice notamment :
 - Les docteurs vétérinaires titulaires d'une officine vétérinaire ;
 - Les docteurs en pharmacie titulaires d'une officine pharmaceutique;
 - Les professeurs des écoles vétérinaires, pour le traitement des animaux admis en consultation ou hospitalisés.

- ❖ **Article 26** : toute personne, habilitée à délivrer au détail, a l'obligation de tenir une documentation détaillée comportant pour chaque entrée ou sortie de médicament soumis à prescription :
 - La date de péremption ;
 - L'identification du médicament (nom, forme pharmaceutique, dosage, espèces de destination) ;
 - Le numéro de lot de fabrication ;
 - La quantité reçue ou délivrée ;
 - Le nom et l'adresse du fournisseur ou du destinataire ;
 - Le nom et l'adresse du prescripteur.

- ❖ **Article 28** : les propriétaires d'animaux producteurs de denrées destinées à la consommation humaine sont tenus d'enregistrer l'acquisition et l'administration de médicaments vétérinaires soumis à prescription.

- ❖ **Article 31** :
 - L'autorité vétérinaire s'assure, par des inscriptions répétées, le cas échéant, inopinées, que les prescriptions juridiques, administratives, techniques nationales et communautaires concernant les médicaments vétérinaires et les établissements pharmaceutiques vétérinaires sont respectées.

Les inspections sont effectuées par des inspecteurs relevant de l'autorité vétérinaire, qui présentent des garanties d'intégrité et d'indépendance, dispose d'une compétence suffisante et sont habilités à :

- Procéder à des inscriptions dans les établissements ou structures de fabrication ;
 - Prélever des échantillons ;
 - Avoir accès à tous les documents concernant leur domaine de compétence ;
- Ces inspecteurs établissent un rapport à l'issue de chaque inspection. Les responsables des établissements ou structures inspectés en reçoivent copie.
 - L'autorité compétente peut suspendre ou retirer l'autorisation administrative de fabrication ou de distribution en gros lorsque les exigences de fonctionnement ne sont plus remplies. Cette décision doit être motivée et ne peut intervenir qu'après que les responsables aient eu la possibilité de présenter leurs observations ;
 - L'autorité compétente peut interdire l'importation d'un lot de médicaments vétérinaires en provenance d'un pays tiers en cas de suspicion d'un problème de qualité ou en cas de problème de qualité ou de pharmacovigilance vétérinaire. Cette décision doit faire l'objet d'une information préalable de la Commission de l'UEMOA. En cas d'urgence, l'interdiction peut être décidée sans information préalable.

II-1-2. Textes réglementaires instituant la pharmacovigilance vétérinaire au Togo

Le **DECRET N° 2012-015/PR du 04 Avril 2012** et la réglementation communautaire sont les seuls qui font mention de la pharmacovigilance vétérinaire.

II-1-2-1. Textes communautaires sur la pharmacovigilance vétérinaire

Le Conseil des Ministres de l'UEMOA a adopté en sa session du 23 mars 2006, cinq textes (4 Règlements et 1 Directive) afin de donner une base juridique à la réforme de la pharmacie vétérinaire et d'assurer le fonctionnement du système centralisé

d'enregistrement et de contrôle de qualité ainsi que la distribution des médicaments vétérinaires.

Parmi ceux-ci, les textes relatifs à la pharmacovigilance vétérinaire sont :

II-1-2-1-1. Règlement

Le Règlement N°02/2006/CM/UEMOA du 23 mars 2006, établissant des procédures communautaires pour l'AMM et la surveillance des médicaments vétérinaires et instituant un Comité Régional du Médicament Vétérinaire (CRMV), fait mention de la pharmacovigilance dans les articles 6, 7, 13, 17, 18, 43, 44, 45 et 46.

- ❖ **Article 6** stipule que le CRMV est chargé à la demande de la commission de l'UEMOA d'évaluer les dossiers d'AMM et de se prononcer sur toutes les mesures relatives à la pharmacovigilance.
- ❖ **Article 7**, le Secrétariat du CRMV est chargé de la gestion de la pharmacovigilance.
- ❖ **Article 13** stipule que l'AMM est délivrée à un titulaire établi dans un des Etats membres de l'Union. Si ce dernier n'est pas établi dans un des Etats membres de l'Union, il désigne un représentant local en charge du suivi de la procédure d'AMM et après son obtention, de la pharmacovigilance, de la gestion des réclamations.
- ❖ **Article 17**, l'AMM est suspendue pour une durée ne pouvant excéder un an par le Président de la Commission de l'UEMOA lorsqu'il apparaît que le médicament vétérinaire est nocif dans les conditions d'emploi indiquées dans le dossier de demande d'AMM d'après les données de pharmacovigilance recueillies après sa mise sur le marché dans le territoire de l'Union ou en provenance d'un Etat tiers.
- ❖ **Article 18**, le Président de la Commission de l'UEMOA peut modifier d'office l'AMM d'un médicament vétérinaire pour en restreindre les indications, en limiter les conditions de délivrance, en modifier la posologie, ajouter une contre-indication ou toute autre mesure préventive lorsqu'il apparaît, à la suite de l'évaluation des données de pharmacovigilance, que le

médicament vétérinaire ne satisfait plus aux conditions mentionnées à l'article 25.

- ❖ **Article 43** stipule que la Commission de l'UEMOA et les Etats membres encouragent les notifications d'effets indésirables par les professionnels de santé. Toutes ces notifications doivent être adressées aux autorités vétérinaires qui les transmettent à la Commission de l'UEMOA. Cette Commission prendra, après consultation du Président du CRMV, les mesures adéquates.
- ❖ **Article 44**, le titulaire de l'AMM doit avoir de façon permanente et continue un responsable en matière de pharmacovigilance.
- ❖ **Article 45** exige que le titulaire de l'AMM est tenu de conserver des rapports détaillés de tous les effets indésirables présumés survenus à l'intérieur de l'UEMOA. Il est aussi tenu d'enregistrer toute présomption d'effets indésirables graves et d'effets indésirables sur l'être humain ayant accompagné l'utilisation de médicament vétérinaire et de les notifier aux autorités vétérinaires.
- ❖ **Article 46**, si à la suite de l'évaluation de données sur la pharmacovigilance vétérinaire, le CRMV considère qu'il faut suspendre, retirer ou modifier l'AMM, il en informe immédiatement la Commission de l'UEMOA. En cas d'urgence, cette Commission peut suspendre l'AMM d'un médicament vétérinaire selon les modalités prévues dans l'article 17.

II-1-2-1-2. Directive

Dans la Directive N°07/2006/CM/UEMOA du 23 mars 2006 relative à la pharmacie vétérinaire, les articles 13, 15, 19, 31 et 33 font mention de la pharmacovigilance.

- ❖ **Article 13**, en vue de l'application des règles édictées dans l'intérêt de la santé publique, les Etats membres veillent à ce que le responsable pharmaceutique organise et surveille l'ensemble des opérations pharmaceutiques de l'entreprise ou de l'organisme, dans le domaine de la fabrication, la publicité, l'information, la pharmacovigilance.

- ❖ **Article 15**, les fabricants de médicaments vétérinaires, outre les obligations générales prévues à l'article 14, doivent enregistrer et immédiatement déclarer à l'autorité vétérinaire lorsqu'ils en ont connaissance, après la commercialisation d'un lot de médicaments vétérinaires, tout incident ou accident survenu lors de la fabrication ou de la distribution de ce lot et susceptible d'entraîner un risque pour la santé publique.
- ❖ **Article 19**, les dirigeants des entreprises fabricant, important ou distribuant des aliments médicamenteux doivent faire appel à un pharmacien ou un docteur vétérinaire qui organise et contrôle les activités de fabrication, d'importation ou de distribution dans le respect des bonnes pratiques applicables à ces activités et assure la liaison avec la personne chargée de pharmacovigilance vétérinaire au sein des entreprises exploitant les pré-mélanges médicamenteux utilisés.
- ❖ **Article 31**, l'autorité vétérinaire peut interdire l'importation d'un lot de médicaments vétérinaires en provenance de pays tiers en cas de suspicion d'un problème de qualité ou en cas de problème de pharmacovigilance. Cette décision doit faire l'objet d'une information préalable de la Commission de l'UEMOA. En cas d'urgence, l'interdiction peut être décidée sans information préalable.
- ❖ **Article 33**, les Etats membres encouragent les docteurs vétérinaires et autres professionnels de santé à déclarer à l'autorité vétérinaire tout effet indésirable grave survenant chez l'homme ou l'animal susceptible d'être imputé à un médicament vétérinaire. Les informations sont transmises sans délai à la Commission de l'UEMOA en cas d'effet indésirable sur l'homme ou l'animal.

II-1-3. Structures pouvant exercer des activités relatives à la pharmacovigilance vétérinaire au Togo

Dans la réglementation au Togo, les structures susceptibles d'exercer les activités relatives à la pharmacovigilance vétérinaire sont celles qui sont chargées de la gestion

de la production et de la santé animale. Il s'agit de la Direction de l'Elevage (DE) et les Directions Régionales de l'Agriculture, de l'Elevage et de la Pêche (DRAEP). En effet, l'organisation du Ministère de l'Agriculture, de l'Elevage et de la Pêche (MAEP) est régie par l'Accord du Premier Ministre du 16 Avril 2013 conformément aux dispositions de l'article 2 du DECRET N°2012-006/PR du 7 Mars 2012 portant organisation des départements ministériels.

II-1-3-1. Direction de l'Elevage

Article 45 : La division de la santé animale et des laboratoires est chargée de coordonner toutes les activités relatives à l'étude, l'élaboration et le suivi de l'application des textes réglementant la protection sanitaire des animaux d'élevage et de l'exercice de la médecine vétérinaire et l'utilisation des médicaments vétérinaires, ainsi que la production et la distribution des aliments médicamenteux.

Article 46 : La division de la santé animale et des laboratoires comprend trois (3) sections :

- ❖ la section prophylaxie et épidémiologie ;
- ❖ la section cliniques et pharmacies ;
- ❖ la section des laboratoires.

Article 48 : La section cliniques et pharmacies est chargée de :

- ❖ promouvoir les pharmacies et cliniques vétérinaires privées et le suivi de leurs activités ;
- ❖ étudier les demandes d'autorisation d'installation des cliniques et pharmacies vétérinaires privées et veiller à la qualité des médicaments et au respect des normes d'exploitation de ces cliniques et pharmacies vétérinaires ;
- ❖ assurer le contrôle des importations et exportations des produits et matériels de cliniques vétérinaires ;
- ❖ assurer le contrôle de l'exercice de la médecine vétérinaire, des cliniques, des pharmacies et de l'utilisation des médicaments vétérinaires ainsi que de la production et la distribution des aliments médicamenteux.

II-1-3-2. Directions Régionales de l'Agriculture, de l'Élevage et des Pêches

Article 123 : Le ministère de l'agriculture, de l'élevage et de la pêche dispose de cinq (5) directions régionales qui sont :

- ❖ la direction régionale de l'agriculture, de l'élevage et de la pêche de la Région des savanes ;
- ❖ la direction régionale de l'agriculture, de l'élevage et de la pêche de la Région de la Kara ;
- ❖ la direction régionale de l'agriculture, de l'élevage et de la pêche de la Région centrale ;
- ❖ la direction régionale de l'agriculture, de l'élevage et de la pêche de la Région des plateaux ;
- ❖ la direction régionale de l'agriculture, de l'élevage et de la pêche de la Région maritime.

Article 125 : chaque direction régionale comprend six (6) sections :

- ❖ la section de la planification et du suivi-évaluation ;
- ❖ la section des statistiques agricoles ;
- ❖ la section des affaires administratives et financières ;
- ❖ la section des productions végétales et contrôle des végétaux ;
- ❖ la section des productions animales, halieutiques et du contrôle vétérinaire ;
- ❖ la section des aménagements et équipements ruraux.

Article 130 : La section des productions animales, halieutiques et du contrôle vétérinaire est chargée, au niveau régional, de :

- ❖ centraliser les données de base et le suivi de l'application des mesures relatives à la promotion de l'élevage et de la pêche au niveau régional;
- ❖ assurer la lutte contre les maladies du bétail et du poisson ;

- ❖ assurer le suivi de la mise en œuvre des politiques et stratégies nationales en matière de promotion des filières animales et halieutiques au niveau de la région ;
- ❖ assurer le contrôle de la pêche ;
- ❖ faire appliquer la réglementation dans le domaine de l'inspection, de l'hygiène des produits animaux et de pêche et des denrées alimentaires d'origine animale au niveau régional.

L'enquête auprès des autorités de la Direction de l'Elevage nous a permis d'obtenir des textes réglementaires de la pharmacie vétérinaire au Togo.

Cependant, lors de l'enquête, la DE et la Direction du Contrôle Vétérinaire Régionale (DCVR) de Dapaong n'avaient enregistré aucun cas d'intoxication humaine ou animale imputable à un médicament vétérinaire.

II-1-4. Effets indésirables et suspicions d'inefficacité des médicaments vétérinaires chez l'animal et l'homme

L'enquête transversale a permis d'enregistrer 36 cas d'effets indésirables et/ou de manque d'efficacité présumés, survenus de 1990 à 2013 et repartis comme suit :

- ❖ 22 cas d'effets indésirables chez l'animal ;
- ❖ 8 cas de manque d'efficacité présumés chez l'animal ;
- ❖ 6 cas d'effets indésirables survenus chez l'homme

II-1-4-1. Effets indésirables survenus chez l'animal

La totalité des cas d'effets indésirables constatés par les acteurs de la filière du médicament vétérinaire seront classés en fonction des espèces animales, des classes thérapeutiques concernées, des modalités d'utilisation des médicaments, des types d'effets indésirables constatés et de leur évolution.

II-1-4-1-1. Espèces animales concernées

Les principales espèces animales concernées sont les canins (73%) (**Figure 8**).

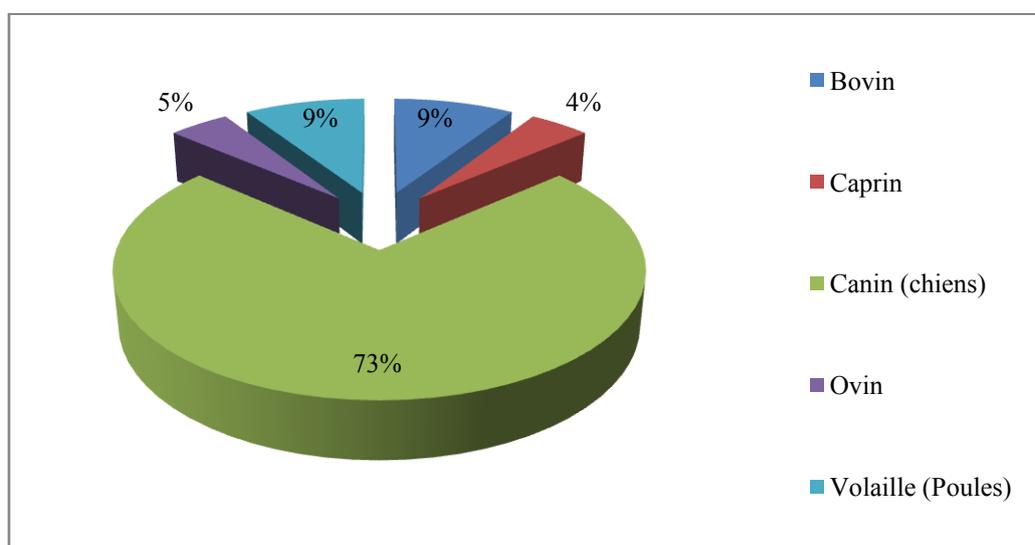


Figure 8 : Répartition des cas d'effets indésirables par espèce animale

II-1-4-1-2. Classes thérapeutiques incriminées

Les hépatoprotecteurs (64%) représentent la classe thérapeutique la plus associée aux cas d'effets indésirables survenus chez l'animal. Ils sont suivis des antiparasitaires (27%) (**Figure 9**).

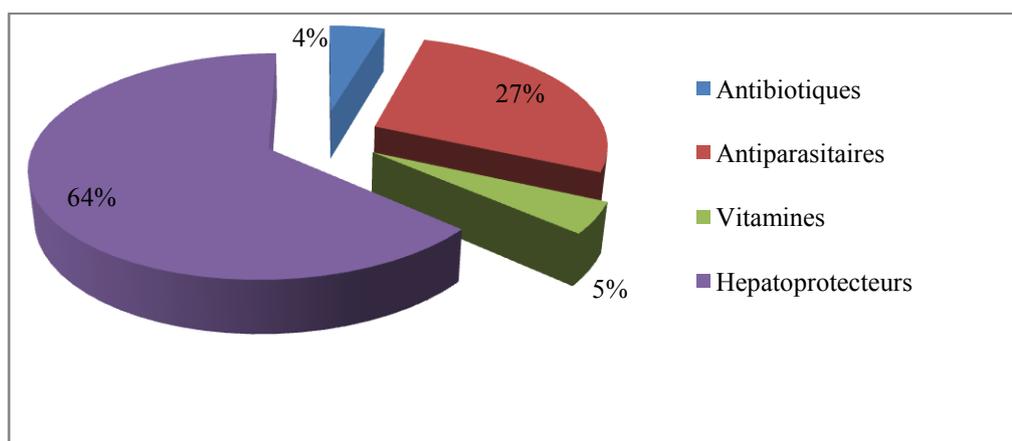


Figure 9: Répartition des effets indésirables par classe thérapeutique

Ici, il faut préciser que les effets indésirables des hépatoprotecteurs sont dans 100% des cas dus à ORNIPURAL, solution injectable ayant pour composition : Bétaïne ; Arginine (sous forme de chlorhydrate) ; Ornitine (sous forme de chlorhydrate) ;

Cytruline ; Sorbitol (E420), Métacrésol et Expient QSP. Tous les flacons dont l'utilisation a entraînée des effets indésirables appartiennent au même lot, Lot N°3A0429B (**Figure 10**).

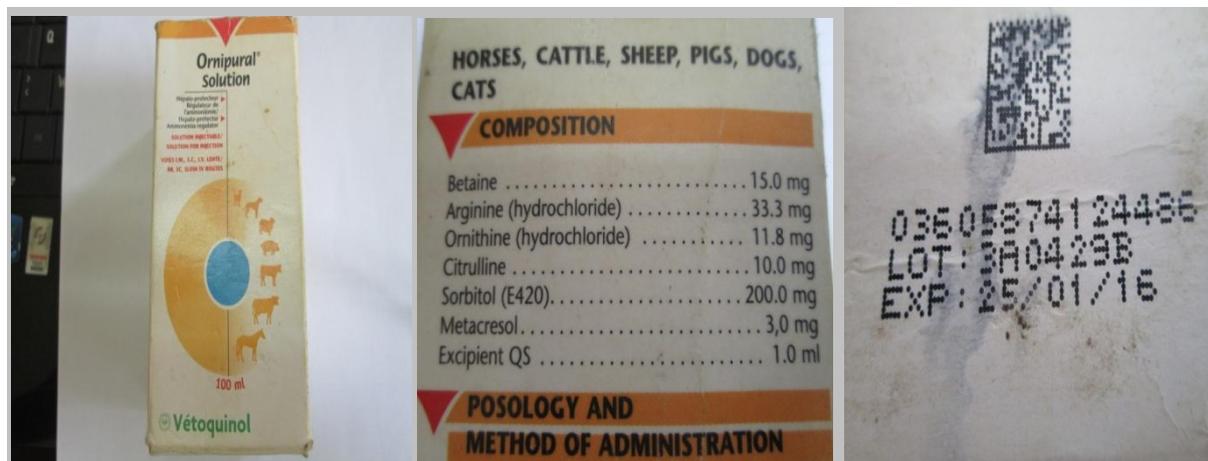


Figure 10 : Boite d'ornipur avec la composition, le n° de lot et la date de peremption

Source : Auteur

II-1-4-1-3. Modalités d'utilisation des médicaments vétérinaires incriminés

Les effets indésirables constatés sont survenus dans 100% des cas suite à l'utilisation du médicament vétérinaire en conformité avec la notice.

II-1-4-2-4. Effets indésirables constatés

II-1-4-1-4-1. Type d'effets indésirables constatés

La douleur au point d'injection (61%) est l'effet prédominant, suivi de l'œdème au point d'injection (9%) (**Figure 11**).

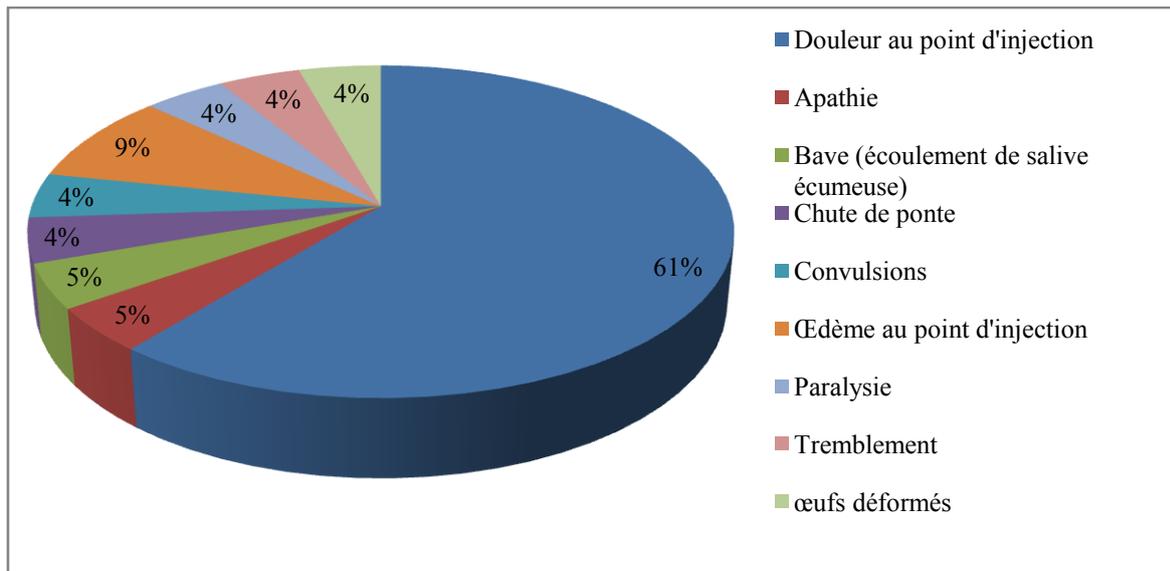


Figure 11: Répartition chez l'animal des types d'effets indésirables constatés

II-1-4-1-4-2. Répartition des effets indésirables constatés par classe thérapeutique

Les antiparasitaires constituent la classe thérapeutique qui à provoqué plusieurs types (6) d'effets indésirables observés (**Figure 12**).

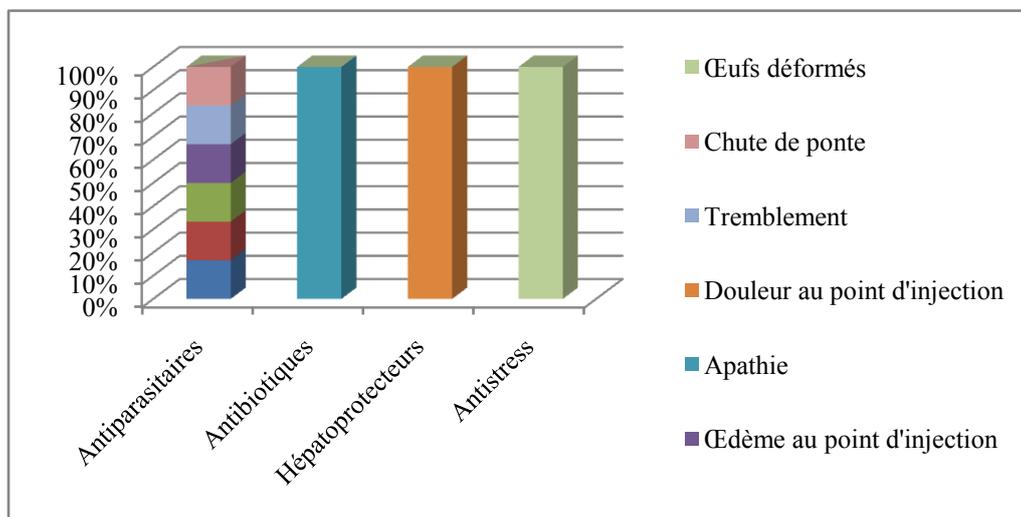


Figure 12: Répartition chez l'animal des types d'effets indésirables constatés par classe thérapeutique

II-1-4-1-4-3. Répartition des effets indésirables constatés par espèce animale

Les chiens ont manifestés 3 types d'effets indésirables, suivis de bovins et des poules qui ont manifesté chacun 2 types d'effets indésirables (**Figure 13**).

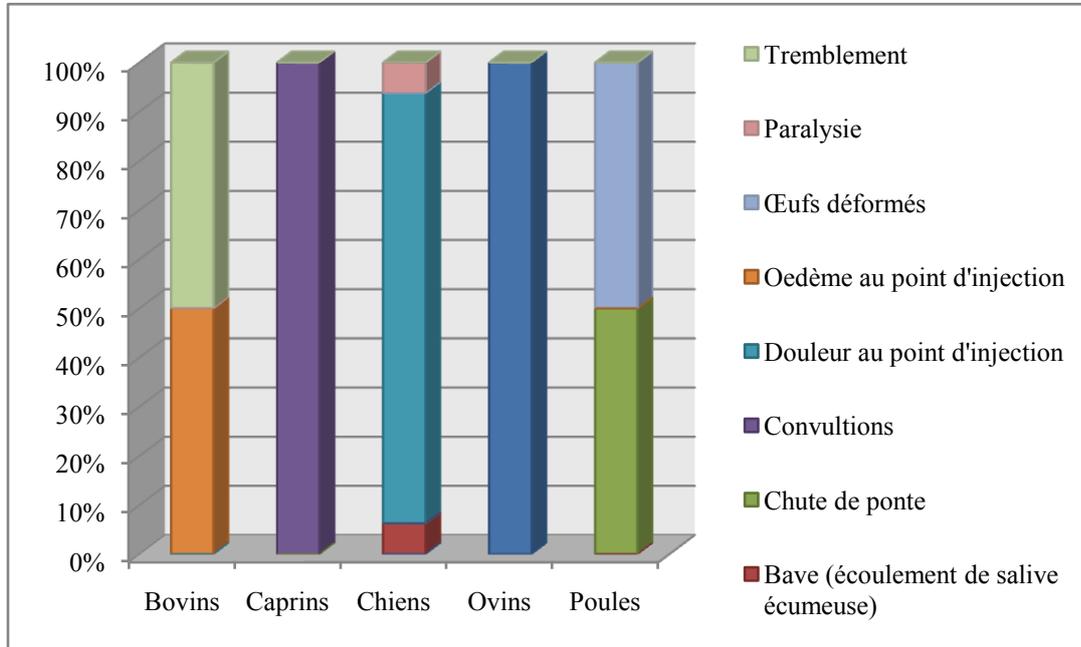


Figure 13: Répartition des types d'effets indésirables par espèce animale

II-1-4-1-4-4. Répartition des cas d'effets en fonction des années d'apparition

Les cas d'effets indésirables des médicaments vétérinaires les plus anciens datent de 1990, et les cas les plus récents, de 2013. Mais il y a une disproportion de nombre de cas en fonction des années. La plupart des cas sont apparus en 2013 (47%), précédée des années 2012 ; 2009 et 2007 (8%). On note un très faible nombre de cas dans les années les plus reculées : 1999 ; 1998 ; 1994 et 1990 (3%) (**Figure 14**).

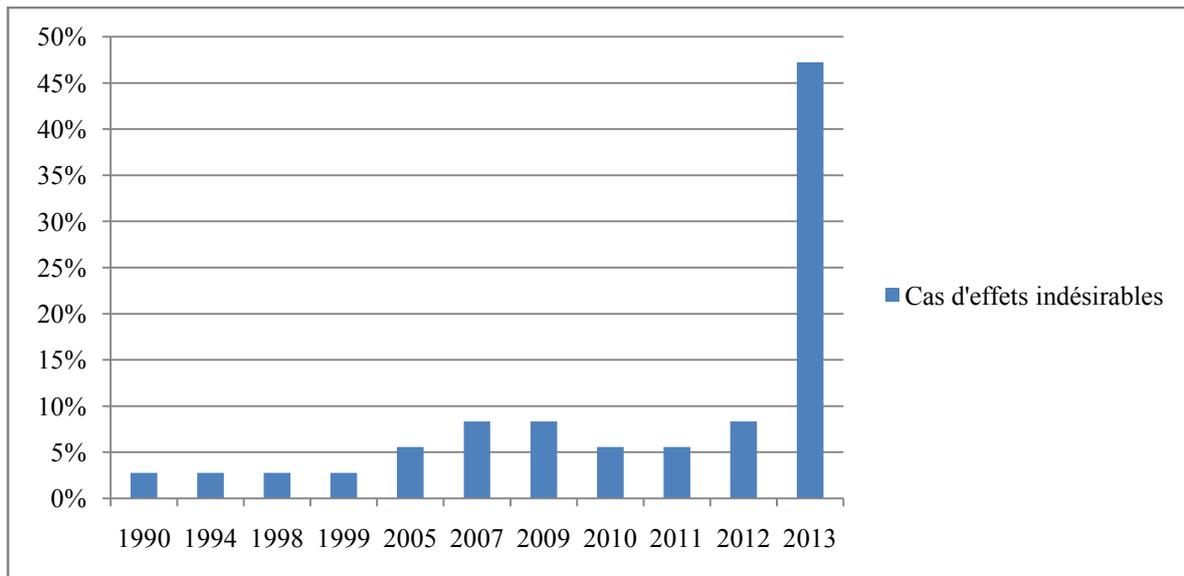


Figure 14: Répartition des effets indésirables par année d'apparition

II-1-4-1-4-5. Evolution des effets indésirables

Les effets indésirables ont évolué dans 90% des cas vers une guérison sans séquelles et dans 10% vers la mort.

II-1-4-2. Suspensions d'inefficacité survenue chez l'animal

II-1-4-2-1. Espèces animales concernées

L'inefficacité présumée des médicaments vétérinaires n'est observée que chez deux espèces : les bovins (75%) et les chiens (25%).

II-1-4-2-2. Classes thérapeutiques incriminées

Les antibiotiques (50%) représentent la classe thérapeutique la plus incriminée dans les suspicions d'inefficacité des médicaments vétérinaires suivis des antiparasitaires (37%) et les tranquillisants (13%).

II-1-4-2-3. Modalités d'utilisation des médicaments incriminés

Les défauts d'efficacité présumés ont été suspectés dans 100% des cas après utilisation des médicaments vétérinaires selon la notice.

II-1-4-2-4. Traduction de la suspicion d'inefficacité

Elle se traduit surtout par une absence d'effet thérapeutique (75% des cas) (**figure 15**).

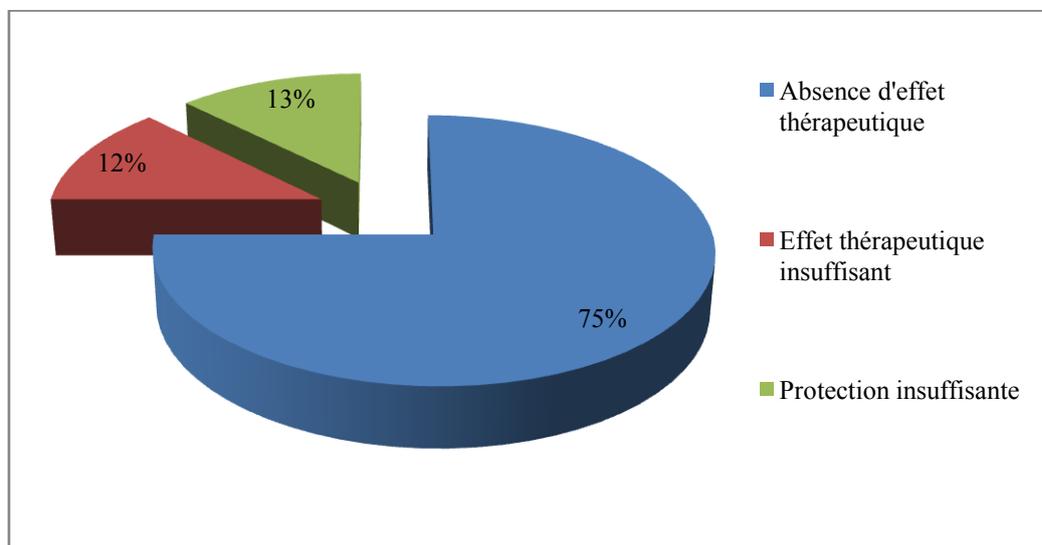


Figure 15 : Répartition des types d'inefficacités présumées

II-1-4-2-5. Evolution

Dans 75% des cas, les inefficacités ont évolué vers la guérison sans séquelles tandis que, 25% des cas ont eu une évolution inconnue.

II-1-4-3. Effets indésirables survenus chez l'homme

L'étude a permis de recenser 3 cas d'effets indésirables survenus chez l'homme. Ces cas ont concerné un Technicien d'élevage et deux Docteurs vétérinaires. Ces cas d'effets indésirables des médicaments vétérinaires survenus chez l'être humain sont dus à 100% aux antiparasitaires.

Les cas d'effets indésirables des médicaments vétérinaires survenus chez les acteurs sont de deux formes à savoir : une forme allergique respiratoire (67%) et cutanée (33%).

Les voies d'exposition sont : la voie respiratoire (67%) et la voie cutanée (33%).

Ces effets indésirables ou intoxications ont évolué dans 100% des cas vers une guérison sans séquelles.

II-1-4-3. Effets indésirables entendus par les acteurs

L'enquête a permis de recenser 3 cas d'effets indésirables ou d'intoxication survenus chez l'homme et dont les acteurs ont entendu parler (**Tableau 8**).

Tableau VIII : Répartition de cas d'effets indésirables chez l'homme au Togo

Profession	Nombre de cas	Nombre d'individus	Conditions d'intoxication
Elève	1	1	Accidentelle
Elève	1	1	
Ménagère	1	1	Volontaire (suicide)
Total	3	3	-

Les antiparasitaires et les antibiotiques sont deux classes thérapeutiques incriminés avec 67% des cas causés par les antiparasitaires contre 33% d'antibiotiques.

Les effets indésirables observés sont de nature digestive (douleur abdominale) dans 67% des cas et dentaires (coloration dentaire) (33%).

Ces effets indésirables ont évolué dans 100% des cas vers une guérison sans séquelles.

II-1-5. Déclarations des cas présumés d'effet indésirable et/ou d'inefficacité des médicaments vétérinaires

II-1-5-1. Déclarations des cas survenus chez l'animal

Parmi les grossistes, il n'y a qu'un seul qui a reçu une réclamation d'effets indésirables et le cas fut signalé au laboratoire fabricant. Par ailleurs, aucun d'entre eux n'a reçu des plaintes relatives à des présumés cas d'inefficacités de médicament vétérinaire.

Les professionnels de la santé animale n'ont signalé que 35% de cas présumés d'effets indésirables et 66,66% de cas d'inefficacité.

Par contre, aucun représentant de firme pharmaceutique n'a reçu de réclamation concernant des cas présumés d'effet indésirable et/ou d'inefficacité d'un médicament vétérinaire.

Chez les responsables de groupements d'éleveurs, l'unique cas d'effet indésirable de médicaments vétérinaires observé a été signalé. Par contre, un seul des deux cas d'inefficacité constaté a été signalé.

Au total, seulement 40,9% des cas d'effets indésirables et 62,5% des cas d'inefficacité présumée des médicaments vétérinaires ont été signalés (**Tableau VIII**).

Tableau IX: Déclaration d'effets indésirables et de suspicions d'inefficacité des médicaments vétérinaires

Acteurs	Effets indésirables		Manque d'efficacité	
	Constatés=	Signalés=	Constatés=	Signalés=
Eleveurs	1	1	2	1
Grossistes- Importateurs- Distributeurs	1	1	-	-
Professionnels de santé animale	20	7	6	4
Représentants de firmes pharmaceutiques	-	-	-	-
Total	22	9	8	5

Les cas d'effets indésirables et d'inefficacité présumés ont surtout été signalés à des collègues (48%) et aux grossistes répartiteurs (24%) (**Figure 16**).

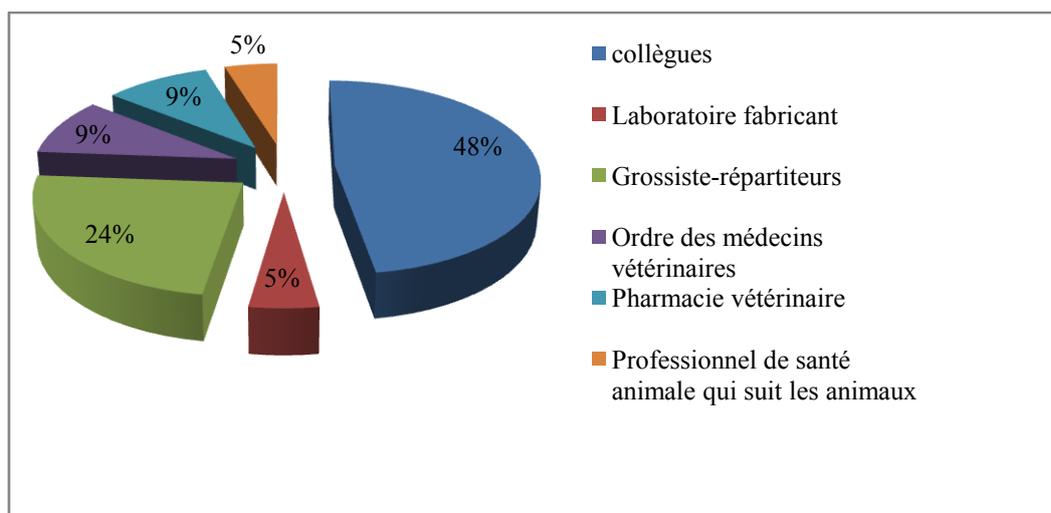


Figure 16: Répartition des déclarations des effets indésirables et inefficacités présumés chez l'animal.

Cependant, 8,33% des acteurs qui ont constaté un effet indésirable et/ou une inefficacité chez l'animal ne l'ont pas signalé. Les raisons évoquées sont :

- ❖ le doute sur le rôle du médicament ;
- ❖ le manque de retour d'informations ;
- ❖ l'absence de réglementation sur la déclaration des effets indésirables.

II-1-5-2. Déclarations des cas survenus chez l'homme

Parmi les différents acteurs qui ont été interrogés, 3 ont manifesté des effets indésirables dus aux médicaments vétérinaires. Parmi ceux-ci, 2 les ont signalés (66,66%), un cas a été signalé aux collègues et à d'autres personnes et l'autre cas, à une pharmacie humaine pour un antidote.

Par ailleurs, 3 des acteurs ont entendu parler des cas d'effets indésirables ou d'intoxication chez l'homme, causés par les médicaments vétérinaires.

Cependant, les raisons évoquées par l'acteur qui n'a pas signalé ces effets sont : le manque de retour d'informations et pour d'autres raisons qu'il n'a pas spécifiées.

II-1-5-3. Devenir des déclarations faites

La plainte reçue par le grossiste répartiteur et signalée au laboratoire fabricant a été l'objet du retrait du médicament concerné (antibiotique) du marché togolais.

Les déclarations concernant les effets indésirables chez l'animal provoqués par l'hépatoprotecteur furent l'objet d'un débat lors de l'assemblée annuelle de l'Association des Vétérinaires Privés du Togo (AVEP-Togo).

Les autres cas d'effets indésirables et des inefficacités déclarés des médicaments vétérinaires chez l'animale sont restés sans suite.

Le cas d'intoxication chez l'homme par le médicament vétérinaire contenant le **deltaméthrine**, déclaré à la pharmacie humaine a eu pour résultat, la prescription d'un antidote dont l'acteur a oublié le nom.

II-1-6. Niveau de connaissance des acteurs sur la pharmacovigilance vétérinaire

Parmi les acteurs interrogés, 54% ont pu trouver la bonne réponse (réponse D2) relative à la notion de la pharmacovigilance (**figure 17**).

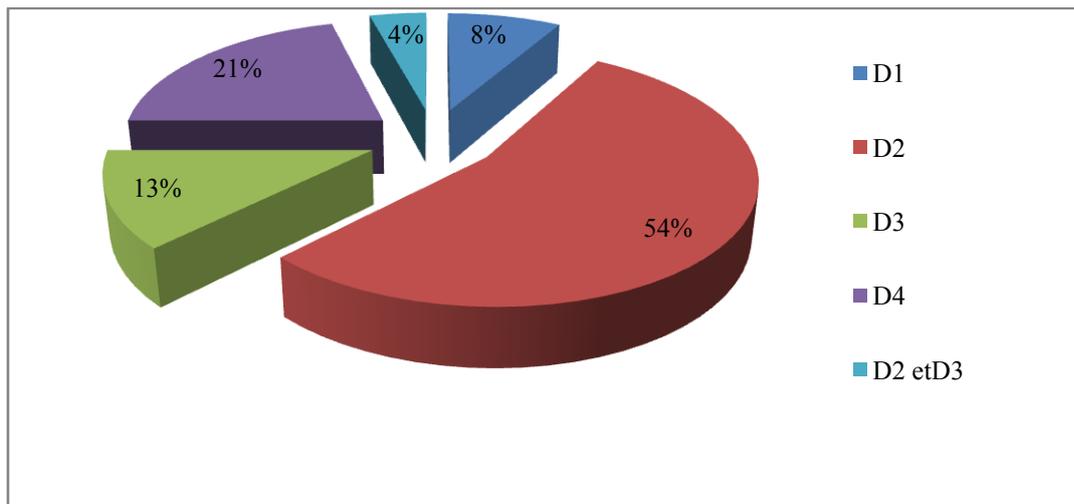


Figure 17: Répartition des acteurs en fonction de leur degré de connaissance des sur la pharmacovigilance vétérinaire

D1= l'ensemble des effets imputables à un médicament vétérinaire survenant chez l'animal et/ou chez les personnes qui manipulent le médicament ou qui sont en contact avec l'animal traité ;

D2= la surveillance des effets des médicaments vétérinaires, principalement de leurs effets indésirables survenant chez l'animal et/ou chez l'être humain ;

D3= l'ensemble des effets indésirables imputables à un médicament vétérinaire survenant après administration chez l'animal et/ou chez l'homme ;

D4= la vigilance par rapport à l'ensemble des effets bénéfiques et indésirables des médicaments vétérinaires utilisés chez l'animal.

II-1-6-1. Avis des acteurs sur l'importance de la déclaration d'effets indésirables et/ou d'inefficacité des médicaments vétérinaires

La totalité des acteurs interrogés pense qu'il est important de déclarer les présumés cas d'effets indésirables et/ou de suspicions d'inefficacité des médicaments vétérinaires.

Les raisons justifiant leur point de vue sur l'importance de la déclaration des effets indésirables et d'inefficacité des médicaments vétérinaires sont:

- ❖ la protection de la santé animale et de la santé publique (25%) ;
- ❖ le retrait du marché des médicaments défectueux (16%) ;
- ❖ la protection de l'environnement (15%) ;
- ❖ la prise de mesures correctives par les autorités compétentes (14%) ;
- ❖ l'établissement du lien de causalité entre la prise du médicament et la survenue de l'effet (13%) ;
- ❖ la prise en charge des victimes (11%) ;
- ❖ réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments incriminés (5%) ;
- ❖ autres raisons (1%).

II-1-6-2. Degré de connaissance des acteurs de la réglementation pharmaceutique vétérinaire au Togo

Parmi les acteurs interrogés :

- ❖ 92% ne savent pas si le DECRET N° 2012-015/PR du 04 Avril 2012 portant réglementation de la pharmacie vétérinaire au Togo, fait mention de la déclaration par les professionnels de la santé des effets indésirables présumés des médicaments vétérinaires aux autorités compétentes ;

- ❖ 92% ne savent pas si l'ARRETE N°44 /MAEP/SG/DEP du 08 Juin 2005, fixant les conditions d'exercice de la profession vétérinaire au Togo, fait mention de la déclaration par les professionnels de la santé des effets indésirables présumés des médicaments vétérinaires aux autorités compétentes ;
- ❖ 85% ne savent pas si l'ARRETE N°73 /MAEP/SG/DEP du 24 Aout 2005, fixant les conditions d'exercice de la profession de grossiste répartiteur des produits vétérinaires au Togo, fait mention de la déclaration par les professionnels de la santé des effets indésirables présumés des médicaments vétérinaires aux autorités compétentes ;
- ❖ 90% ne savent pas si l'ARRETE N°84/10 /MAEP/Cab/SG/DE du 24 Septembre 2010, fixant les conditions d'exercice de la profession de grossiste répartiteur des produits vétérinaires au Togo, fait mention de la déclaration par les professionnels de la santé des effets indésirables présumés des médicaments vétérinaires à vos autorités compétentes ;
- ❖ 81% ne savent pas si la LOI N°99-02 du 12 Février 1999 des Actes du gouvernement de la république togolaise, relative à la police sanitaire des animaux, fait mention de la déclaration par les professionnels de la santé des effets indésirables présumés des médicaments vétérinaires aux autorités compétentes ;
- ❖ 40% ne savent pas si, le REGLEMENT N°02/2006/CM/UEMOA du 23 Mars 2006 établissant les procédures communautaires pour l'autorisation de la mise sur le marché et la surveillance des médicaments vétérinaires et instituant un Comité Régional du Médicament Vétérinaire, encourage la notification des effets indésirables présumés des médicaments vétérinaires par les professionnels de santé.

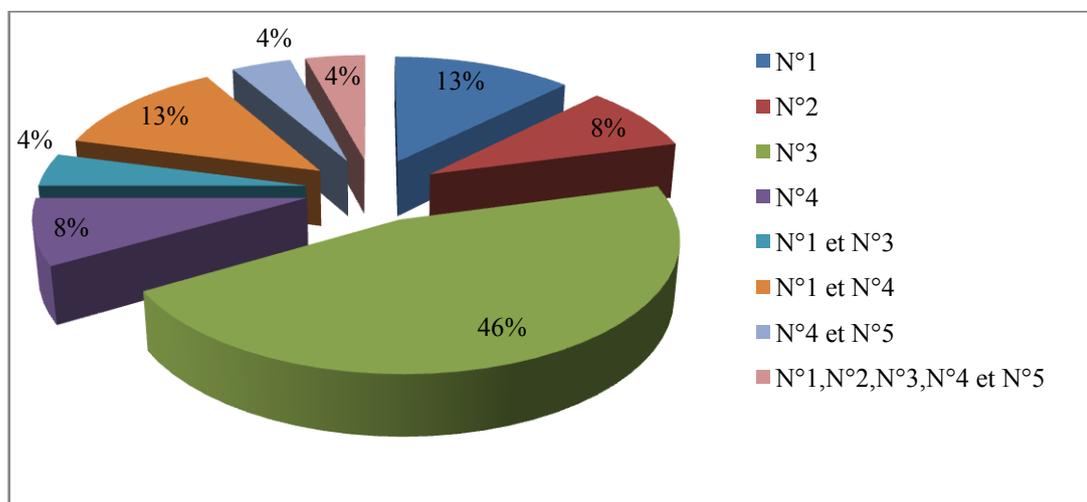
II-1-6-3. Besoin d'informations et de formations des acteurs sur la pharmacovigilance vétérinaire

Parmi les acteurs interrogés, 91,66% ont affirmé avoir besoin de formations et d'informations sur la pharmacovigilance vétérinaire.

II-2. Notion de la traçabilité des médicaments vétérinaires au Togo

II-2-1. Niveau de connaissance des acteurs sur la traçabilité du médicament vétérinaire

Parmi les acteurs interrogés, seulement 8% ont pu trouver la bonne réponse (réponse N°2) relative à la définition de la traçabilité (**figure 18**).



N°1=L'historique d'un médicament.

N°2=L'aptitude à retrouver l'historique d'une entité au moyen d'identification enregistrée.

N°3=L'identification du numéro du lot, d'AMM, et de date de péremption d'un médicament.

N°4=Le suivi des médicaments depuis leur fabrication.

N°5=Retrouver un médicament parmi plusieurs lots.

Figure 18 : Répartition des acteurs en fonction de leur degré de connaissance sur la traçabilité des médicaments vétérinaires.

II-2-2. Avis des acteurs sur les avantages de la traçabilité du médicament vétérinaire

La totalité des acteurs interrogés ont trouvé des avantages de faire la traçabilité des médicaments vétérinaires.

Les avantages évoqués sont :

- ❖ un meilleur suivi des cas, une protection en cas de problème, une amélioration de la sécurité sanitaire (29%) ;
- ❖ une protection en cas de problème et une amélioration de la sécurité sanitaire (21%) ;
- ❖ un meilleur suivi des cas, une protection en cas de problème et une amélioration de la sécurité sanitaire (17%) ;
- ❖ une amélioration de la sécurité sanitaire (17%) ;
- ❖ une amélioration de la sécurité sanitaire et une meilleure gestion des stocks de médicaments (8%) ;
- ❖ un meilleur suivi des cas et une meilleure gestion des stocks de médicaments (4%) et
- ❖ un meilleur suivi des cas, une protection en cas de problème, une amélioration de la sécurité sanitaire et une meilleure gestion des stocks de médicaments (4%) ;

II-3. Importance de l'ordonnance

Seulement 13,33% des acteurs enquêtés commercialisant les médicaments vétérinaires délivrent toujours à des clients sur présentation de l'ordonnance. Selon eux, l'ordonnance :

- ❖ constitue une garantie en cas de problème (40%) ;
- ❖ assure la transparence des pratiques vétérinaires (20%) ;
- ❖ permet de garder une information précise sur les traitements passés pour mieux raisonner les traitements futurs (20%) ;

- ❖ assure la traçabilité (20%) ;

Par ailleurs, les 86,66% restant délivrent parfois des médicaments vétérinaires à des clients sans présentation d'ordonnance car selon eux :

- ❖ il existe des médicaments vétérinaires vendus sans ordonnance (76%) ;
- ❖ le faible montant de la facture (12%) mais aussi,
- ❖ pour des raisons non mentionnées (12%).

II-4. Importance du registre

II-4-1. Registre d'élevage

Parmi les responsables des groupements d'éleveurs enquêtés, 50% disposent d'un registre d'élevage. Dans ce registre, les informations enregistrées sont : le mouvement des animaux (33%) ; l'identification de l'exploitation (numéro, coordonnées du détenteur, espèces) (33%) ; les interventions des professionnels de santé dans l'encadrement zootechnique, sanitaire et médical (17%) et les ordonnances (17%).

II-4-2. Enregistrement des entrées et sorties des médicaments vétérinaires

Parmi les acteurs interrogés, 58% enregistrent les entrées et sorties de médicaments vétérinaires dans leur structure. Les informations enregistrées sont surtout : le nom de la spécialité (23%) ; le nom du fabricant (20%) ; la quantité (18%) et le nom et l'adresse du client (15%). Mais très peu enregistrent la date de péremption (9%) ; le numéro du lot (6%) et le numéro d'AMM (6%) (**Figure 19**).

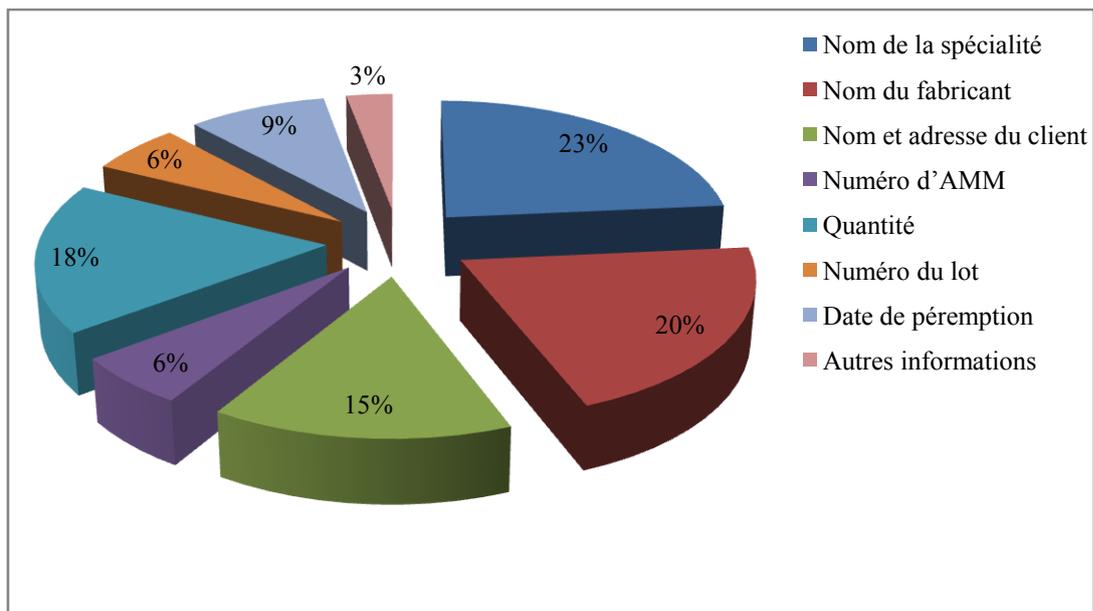


Figure 19 : Répartition des informations enregistrées dans le registre d'élevage

CHAPITRE III : DISCUSSION ET RECOMMANDATIONS

III-1. DISCUSSION

III-1-1. Limite de l'étude

Lors de l'enquête, certaines données n'ont pas pu être enregistrées car d'une part les acteurs ne se souvenaient ni du nom du produit à l'origine de l'effet indésirable observé, ni de son principe actif à cause du temps écoulé entre la survenue du cas et notre enquête. D'autre part, certains éleveurs ont un niveau d'étude bas et donc n'ont pas bien compris le questionnaire. Par ailleurs, nos questionnaires ainsi établis pour le recueil des effets indésirables ne nous ont pas permis de déterminer à quel lot appartient le médicament ayant entraîné des effets indésirables. Par ailleurs, certains acteurs par réticence, n'ont pas voulu donner les noms des médicaments responsables de l'apparition des effets indésirables sous prétexte de protéger leur marché.

III-1-2. Réglementation sur la pharmacovigilance et la traçabilité du médicament vétérinaire au Togo

La pharmacovigilance et la traçabilité du médicament vétérinaire au Togo reposent aussi bien sur des textes nationaux que sur des textes communautaires de l'UEMOA.

En effet, au plan national, seul le DECRET N° 2012-015/PR du 04 Avril 2012 portant réglementation de la pharmacie vétérinaire au Togo, fait mention de la pharmacovigilance et de la traçabilité du médicament vétérinaire. Au niveau communautaire (UEMOA), il s'agit d'une part du Règlement N°02/2006/CM/UEMOA du 23 mars 2006 établissant les procédures communautaires pour l'AMM et la surveillance des médicaments vétérinaires et instituant un CRMV et d'autre part, de la Directive N°07/2006/CM/UEMOA du 23 mars 2006 relative à la pharmacie vétérinaire.

Selon l'article 31 de ce DECRET national, L'autorité compétente peut interdire l'importation d'un lot de médicaments vétérinaires en provenance d'un pays tiers en cas de suspicion d'un problème de qualité ou en cas de problème de qualité ou de

pharmacovigilance. Cependant il faut noter que, non seulement ce DECRET est très récent (pas encore mis à la disposition des différents acteurs) mais aussi non explicite car il ne fait mention ni de la déclaration des effets indésirables et de manque d'efficacité des médicaments vétérinaires par les acteurs, ni comment mettre en place un système national de pharmacovigilance vétérinaire.

Néanmoins, la réglementation pharmaceutique vétérinaire communautaire est en vigueur depuis 2012, mais elle est malheureusement peu explicite sur le système de pharmacovigilance vétérinaire dans les Etats membres. En effet, concernant la pharmacovigilance vétérinaire, cette réglementation incite les Etats membres à encourager les docteurs vétérinaires et autres professionnels de santé à déclarer aux autorités vétérinaires tout effet indésirable survenant chez l'homme ou chez l'animal susceptible d'être imputé à un médicament vétérinaire et qui sera ensuite transmis à la commission de l'UEMOA. Mais, elle ne décrit pas clairement comment ces professionnels de santé animale doivent faire les déclarations et quelles sont les informations nécessaires pour une déclaration. Aussi, les rôles des acteurs concernés ne sont pas nettement définis, de même que l'organisation de la pharmacovigilance vétérinaire. Ces constats ont été également faits par **ASSOUMY (2010)**, **COULIBALY (2011)** et **MAMAN (2012)**. En ce qui concerne la traçabilité, les Etats membres doivent veiller à ce que le titulaire de l'AMM, lors de défaut de qualité de médicaments vétérinaires mis sur le marché, se charge de la gestion des réclamations mais aussi du suivi des lots et de leur retrait ou rappel. Cependant, cette réglementation pharmaceutique vétérinaire communautaire ne décrit pas comment les détenteurs de stocks doivent s'y prendre pour faire cesser la distribution de stocks dans les délais et l'utilisation par les professionnels de la santé, en cas d'incident lié à un médicament vétérinaire.

III-1-3. Structures pouvant exercer des activités relatives à la pharmacovigilance vétérinaire

La section clinique et pharmacie de la DE et les DCVR sont les structures pouvant exercer les activités relatives à la pharmacovigilance vétérinaire. Celles-ci ne reçoivent pas de déclaration des cas d'effets indésirables et/ou d'inefficacité présumée des médicaments vétérinaires.

En effet, l'absence des déclarations pourraient s'expliquer par une méconnaissance du concept de pharmacovigilance par les acteurs de la filière du médicament vétérinaire. Aussi, à une réglementation nationale défailante s'ajoute un manque de retour d'information comme l'ont souligné certains acteurs enquêtés, mais également un manque d'outils nécessaires et adaptés pour l'enregistrement et le traitement des données.

III-1-4. Effets indésirables et suspicions d'inefficacité recensée des médicaments vétérinaires

III-1-4-1. Résultats globaux

L'enquête transversale a permis de recenser 36 cas d'effets indésirables et/ou d'inefficacité présumée des médicaments vétérinaires survenant chez l'animal et chez l'homme sur une période de 1990 à 2013, soit 23 ans. Ce nombre de cas ne semble pas refléter la réalité et pourrait être plus élevé car, certains acteurs ne se souvenaient plus exactement de cas d'évènements indésirables et, de peur de donner des informations erronées ou incomplètes, se sont abstenus de remplir le questionnaire.

D'autres professionnels de santé, malgré la lettre de recommandation du Directeur de l'élevage et le caractère anonyme du questionnaire de l'enquête, n'ont pas pris le temps de se souvenir des effets indésirables et de manque d'efficacité des médicaments vétérinaires qu'ils ont eu à constater.

Alors que, en ce qui concerne la pharmacovigilance, il est important que les professionnels de santé déclarent tous les effets indésirables, même s'ils ne sont pas sûrs que le médicament vétérinaire soit réellement en cause (AFSSA, 2007). La déclaration peut être obligatoire ou spontanée selon les pays (UMC, 2000).

Néanmoins, ce nombre de cas (36) est élevé et prouve l'existence réelle des effets indésirables et de manque d'efficacité des médicaments vétérinaires nécessitant ainsi la mise en place d'un système national de pharmacovigilance au Togo. En effet, ce système permettra de surveiller les médicaments vétérinaires après l'AMM à travers le recensement des cas d'effets indésirables et la conduite d'enquêtes d'imputabilité. Ceci ne sera possible que grâce à la traçabilité des médicaments vétérinaires importés.

Malheureusement, il n'existe aucune réglementation nationale qui prévoit cette mise en place.

Sur les 30 cas d'évènements indésirables des médicaments vétérinaires survenus chez l'animal, 73,33% sont des cas d'effets indésirables tandis que 26,67% relèvent d'une suspicion d'inefficacité des médicaments vétérinaires. Ces résultats sont similaires à ceux observés lors d'une étude dans le district d'Abidjan (Côte d'Ivoire) en 2011 où 79% étaient des cas recensés des effets indésirables (COULIBALY, 2011). Ces résultats diffèrent de ceux observés en France sur une période de 5 ans soit de 2001 à 2006, où 4% des déclarations qui ont été recensées chez les animaux étaient des suspicions d'inefficacité (AFSSA et ANMV, 2007). Les manques d'efficacité présumés des médicaments vétérinaires, observés dans notre étude, seraient la conséquence de l'envahissement des pays africains dont le Togo par d'importantes quantités de médicaments contrefaits (AKODA K., 2002) ou par des génériques de qualité médiocre (VAN GOOL, 2008). En effet, une étude effectuée au Bénin et au Togo, portant sur la qualité des médicaments vétérinaires, a relevé 48 % de non-conformité (AKODA K., 2002).

III-1-5-2. Cas d'effets indésirables et suspicions d'inefficacité présumés des médicaments vétérinaires survenus chez l'animal

Les résultats de la présente étude montre que les effets indésirables apparaissent le plus souvent chez les chiens (73%). Ils sont suivis des bovins (9%), poules (9%), des ovins (5%) et des caprins (4%). Cette répartition des effets indésirables par espèce animale est différente de celles obtenues lors d'une étude similaire conduite par MAMAN (2012) au Burkina Faso. En effet, cet auteur a montré que 44% des effets

indésirables apparaissent chez les chiens, 24% chez les bovins, 19% chez les ovins, 7% chez les caprins, 4% chez les asins, 1% chez les volailles et 1% chez les équins. La différence de répartition des cas d'effets indésirables par espèce animale, avec un nombre de cas nettement élevé chez les chiens, pourrait s'expliquer par le fait que ce sont les chiens qui sont le plus souvent reçus en clinique, en milieu urbain.

Les cas de suspicions d'inefficacité observés lors de notre étude n'ont concerné que les bovins (75%) et les chiens (25%). Ce résultat diffère d'une part de l'observation de **ASSOUMY (2010)**. Cet auteur a montré que les manques d'efficacité présumés des médicaments vétérinaires ont concerné dans 49% des cas les animaux de compagnie et dans 32% des cas les ruminants. D'autre part, il existe une différence de ce résultat et ceux de **MAMAN (2012)** qui a observé 46% des cas chez les chiens, 17% chez les ovins, 16% chez les caprins et 13% chez les bovins. La différence de nos résultats par rapport à ceux de ces auteurs pourrait s'expliquer par l'orientation plus importante des activités cliniques urbaines vers les chiens mais surtout le fait que la forte quantité de médicaments contrefaits est plus destinée aux ruminants notamment les bovins.

Les classes thérapeutiques qui sont soupçonnées être à l'origine de l'apparition d'effets indésirables sont surtout les hépatoprotecteurs (Ornipural) (64%) et les antiparasitaires (27%) tandis que les cas de suspicions d'inefficacité sont surtout liés aux antibiotiques (50%) et les antiparasitaires (37%).

Ces effets indésirables de la classe des hépatoprotecteurs seraient intrinsèques à un lot bien déterminé car les acteurs affirment n'avoir observé aucun effet indésirable suite à l'utilisation des flacons de ce médicament appartenant à d'autres lots.

Par contre, le cas des antiparasitaires comme cause d'apparition des effets indésirables et d'inefficacité pourrait se justifier d'une part par le fait que les antiparasitaires représentent la première classe thérapeutique la plus vendue au Togo, et d'autre part par la mauvaise qualité de ces médicaments.

En effet, une étude pilote réalisée en 2007 a montré qu'un antiparasitaire sur deux est de mauvaise qualité (**NIANG, 2007**). Ce taux de non-conformité justifierait l'apparition de ces effets indésirables dans 100% des cas après utilisation des médicaments vétérinaires selon la notice. Les conséquences de ces effets indésirables

constatés sont surtout une dégradation de l'état de santé ou de sensation de bien-être des animaux.

Les antibiotiques représentent la première classe (50%) des médicaments vétérinaires, suivis des antiparasitaires (37%) à l'origine des inefficacités présumées chez l'animal. Une étude similaire conduite au Burkina Faso (**MAMAN, 2012**) a montré que les antibiotiques représentent la deuxième classe à l'origine des inefficacités présumées des médicaments. En effet, la libéralisation et la non maîtrise de la filière du médicament vétérinaire en Afrique au sud du Sahara pourrait expliquer la baisse de la qualité des médicaments vétérinaires notamment les antibiotiques et les antiparasitaires en circulation au Togo. Par ailleurs, l'incrimination des antibiotiques dans les suspicions de manque d'efficacité pourrait se justifier par le fait que les antibiotiques, très utilisés en clinique, pourraient être à l'origine de la sélection de souches résistantes chez les animaux avec pour conséquences les échecs thérapeutiques (**FOLIA VETERINARIA, 2002**).

L'inefficacité présumée des médicaments vétérinaires étant constatée après leur utilisation selon la notice dans 100% des cas, ces échecs thérapeutiques mentionnés par les acteurs à de fausses informations, soit dus à des facteurs liés à l'animal ou le médicament ou l'agent pathogène (**PAJOT et al., 2007 ; WOLFF, 2002**). Les conséquences de ces inefficacités présumées seraient l'apparition de souches microbiennes résistantes chez l'animal et qui pourraient être transmises à l'homme par contact direct ou via l'alimentation et ainsi limiteraient l'efficacité des traitements chez l'être humain (**AFSSA, 2006 ; EAEMP, 1999**).

Par ailleurs, l'affirmation des acteurs sur l'utilisation des médicaments dans 100% des cas selon la notice suscite des doutes. Si leurs affirmations s'avèrent vraies, il s'agirait dans ce cas, soit de faux diagnostics, soit de sous-dosage des médicaments, soit de résistances microbiennes préexistantes. En effet, en France, de 2001 à 2006, pour 17% des suspicions d'inefficacité déclarées par rapport à une efficacité attendue, les informations fournies ont permis d'exclure le rôle du médicament. Cela signifie que l'efficacité du médicament n'est pas toujours remise en cause (**AFSSA et ANMV, 2007**). Par ailleurs, dans 25% des cas, l'évolution est inconnue. Ce taux assez élevé

pourrait s'expliquer par le fait que les propriétaires d'animaux ignorent le degré d'efficacité du médicament utilisé parmi ces propriétaires d'animaux, certains mettent en doute les capacités du professionnel de santé animale suite à une inefficacité de traitement, et préfèrent changer de clinique. Il faut noter également un manque de suivi des animaux par les professionnels de la santé animale.

Les conséquences qui découlent de cette inefficacité de traitement sont d'une part une baisse de production due à une persistance ou une aggravation des symptômes et d'autre part une perte économique due à la mortalité et les frais de changement de traitements. Aussi, le prolongement du temps de traitement ainsi que l'augmentation de la dose sont à l'origine d'une augmentation de la quantité du produit administré. La dose toxique augmente entraînant un risque d'apparition des effets toxiques (MAMAN, 2012).

III-1-5-3. Cas d'effets indésirables survenus chez l'homme

Les 6 cas d'effets indésirables survenus chez l'homme sont dans la totalité dus aux antiparasitaires. La prédominance de cette classe thérapeutique dans l'apparition des effets indésirables se justifierait par le fait que d'une part, c'est la classe la plus vendue donc la plus utilisée en clinique pour les traitements, et d'autre part par la mauvaise qualité de celle-ci. Les antiparasitaires étant les plus utilisés en clinique, et donc les plus manipulés, entraînerait une exposition plus élevée de l'homme.

Les problèmes d'atteintes respiratoires et brûlure de la peau observés pourraient s'expliquer par le fait que les voies d'exposition aux produits sont surtout cutanées et respiratoires lors de la manipulation.

En outre, tous les cas observé chez l'homme ont évolués vers une guérison sans séquelles. Cela pourrait s'expliquer par une durée d'exposition courte au produit ou un bon traitement médicale des personnes, victimes. Les résultats de cette évolution diffèrent de ceux obtenus dans des études similaires conduites par **COULIBALY (2011)** en Côte d'Ivoire et **MAMAN (2012)** au Burkina Faso. En effet, **COULIBALY (2011)** a recensé des cas d'effets indésirables chez l'homme avec une évolution vers la

mort dans 10,53% des cas tandis que les résultats de **MAMAN (2012)** montrent une évolution avec séquelles dans 14% des cas.

12% des acteurs ont eu des échos sur les cas d'effets indésirables et d'intoxication chez l'homme mais n'ont pas eu des informations précises sur ces cas.

Ces effets indésirables ou cas d'intoxication sont de nature cutanée et digestive (67%) et les antiparasitaires en sont incriminés dans 67% des cas. Ces cas sont survenus de façon accidentelle, à 66,66% par ignorance et à 33,34% par intention de suicide. Ce résultat s'expliquerait par la négligence des détenteurs qui laissent ces médicaments vétérinaires à la portée des enfants.

Vu le nombre de cas d'effets indésirables chez les animaux et les conséquences que cela peut avoir sur la santé publique et l'environnement, il est impératif de créer et de mettre en place un système de pharmacovigilance. Ceci permettra de prévenir d'éventuels cas dans le souci de protéger l'homme, les animaux et leur environnement.

III-1-5-4. Déclaration des cas d'effet indésirable et inefficacité des médicaments vétérinaires

De 1990 à 2013, seulement 40,9% des cas d'effets indésirables constatés et 62,5% des suspicions d'inefficacité des médicaments vétérinaires survenus chez l'animal ont été signalés. Ces événements indésirables ont été signalés surtout à des collègues (48%), et aux grossistes répartiteurs (24%). Pour les cas de manifestations d'effets indésirables survenus chez l'homme, 66,66% des cas d'effets indésirables constatés ont été signalés. Ces cas ont été signalés à des collègues et à d'autres personnes non précisées par les acteurs interrogés (50%) et à la pharmacie humaine pour un antidote (50%). Malheureusement, aucune déclaration n'a été faite aux autorités compétentes. Cette répartition de déclarations des événements indésirables relèverait des défaillances telles que : le manque de communication entre les acteurs des différents maillons du circuit de gestion des médicaments vétérinaires, l'absence de fiches de notifications, la déficience de la réglementation ainsi que méconnaissance de l'attitude à adopter des acteurs.

Ces mêmes constats ont été faits lors des études similaires réalisées par **COULIBALY (2011)** en Côte d'Ivoire et **MAMAN (2012)** au Burkina Faso où respectivement, 17% et 11% des déclarations ont été notifiées à la Direction des Services Vétérinaires et à la Direction de la Santé Animale.

III-1-5-5. Devenir des déclarations de cas d'effets indésirables

La plainte reçue par le grossiste répartiteur et signalée au laboratoire fabricant et qui a fait l'objet du retrait du médicament concerné du marché togolais est un acte à encourager. Par ailleurs, les effets indésirables chez l'animal provoqués par l'hépatoprotecteur (Ornipural) et qui ont fait l'objet d'un débat lors de l'assise annuelle de l'AVEP-Togo (Association des Vétérinaires Privés du Togo) pourraient par la suite conduire à une déclaration aux autorités compétentes. Mais il faut noter que jusque là, aucune suite n'a été signalée. Malheureusement, les autres cas d'effets indésirables et des inefficacités déclarés des médicaments vétérinaires chez l'animal sont restés sans suite.

III-1-5-6. Niveau de connaissance des acteurs de la filière sur la pharmacovigilance vétérinaire

Parmi les acteurs de la filière du médicament vétérinaire interrogés, 46% ne connaissent pas la définition de la pharmacovigilance vétérinaire. Ce taux élevé justifierait le fait que la totalité de ces acteurs affirment avoir besoin d'informations et de formations sur la pharmacovigilance vétérinaire et surtout que la notion de pharmacovigilance fait partie des nouveaux concepts pour certains acteurs. Par ailleurs, l'Arrêté national mentionnant la pharmacovigilance n'est pas explicite sur cette notion et reste méconnu par 92% des acteurs.

Néanmoins, la totalité (100%) des acteurs interrogés trouve qu'il est important de déclarer les cas d'effets indésirables et/ou de suspicions d'inefficacité des médicaments vétérinaires. Les raisons justifiant leur point de vue étant : la protection de la santé animale et de la santé publique, le retrait du marché des médicaments défectueux, la protection de l'environnement, la prise de mesures correctives par les autorités compétentes, l'établissement du lien de causalité entre la prise du

médicament et la survenue de l'effet, la prise en charge des victimes et la réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments incriminés.

Ces raisons sont en conformité avec les objectifs de la pharmacovigilance vétérinaire. Ainsi, il en ressort que ces acteurs de la filière comprennent le contexte mais c'est la terminologie « pharmacovigilance » qui est méconnue.

Par ailleurs, certains textes nationaux tel que le DECRET N° 2012-015/PR du 04 Avril 2012 portant réglementation de la pharmacie vétérinaire au Togo, sont méconnus par la plupart des acteurs interrogés.

Par ailleurs, 40% des acteurs interrogés ignorent les textes communautaires notamment, le règlement N°02/2006/CM/UEMOA du 23 Mars 2006 qui établit les procédures communautaires pour l'autorisation de la mise sur le marché et la surveillance des médicaments vétérinaires, institue un Comité Régional du Médicament Vétérinaire et encourage la notification des effets indésirables présumés des médicaments vétérinaires par les professionnels de santé.

Cette méconnaissance relèverait surtout d'une insuffisance de sensibilisation des acteurs de la filière de médicament vétérinaire par l'Etat sur les nouvelles réglementations (nationale et communautaire) relatives à la pharmacie vétérinaire. Aussi, ces textes réglementaires ne sont pas à la disposition de ces acteurs.

III-1-5-7. Niveau de connaissance des acteurs sur la traçabilité des médicaments vétérinaires

Parmi les enquêtés de la filière du médicament vétérinaire, seulement 8% ont trouvé la bonne définition de la traçabilité, ce qui témoignerait la méconnaissance de la traçabilité par la majorité (92%) de ces acteurs.

Néanmoins, la totalité des enquêtés trouvent des avantages à faire la traçabilité du médicament vétérinaire car elle permet selon eux : un meilleur suivi des cas, une protection en cas de problème, une amélioration de la sécurité sanitaire et une meilleure gestion des stocks de médicaments. Ces résultats sont différents de ceux obtenus par MAMAN (2012) dans une étude similaire réalisée au Burkina Faso. Selon cet auteur, 22% des acteurs interrogés ont trouvé la bonne définition de la traçabilité

du médicament vétérinaire et 94% des acteurs ont trouvé la traçabilité du médicament vétérinaire avantageux.

En outre, 86,67% des acteurs interrogés délivrent parfois des médicaments vétérinaires à des clients sans ordonnance pour des raisons telles que l'existence des médicaments vétérinaires vendus sans ordonnance, le faible montant de la facture. Par contre, dans une étude similaire conduite au Maroc par **YASSIN (2007)**, seulement 10% des acteurs interrogés ont affirmé avoir délivré des médicaments vétérinaires à des clients sans ordonnance tandis que, selon l'étude similaire réalisée au Burkina Faso par **MAMAN (2012)**, 71% des acteurs interrogés délivrent parfois des médicaments vétérinaires à des clients sans ordonnance.

La différence entre les résultats de notre étude et ceux des autres s'expliquerait par le fait qu'il existe des médicaments vendus sans ordonnance, mais aussi, la liste des médicaments soumis à une ordonnance au Togo peut être différente de celle des autres pays. Les mêmes constats ont été faits lors d'une étude similaire réalisée par **MAMAN (2012)** au Burkina Faso.

Mais la vente des médicaments vétérinaires sans ordonnance sous prétexte du faible montant de la facture ne serait qu'une négligence de la part des acteurs. Ceci ne favorise pas la traçabilité du médicament vétérinaire.

Par ailleurs, 58% des acteurs interrogés enregistrent les entrées et sorties de médicaments vétérinaires dans leur structure. Ce résultat est inférieur à ceux obtenus au Maroc par **YASSIN (2007)** et au Burkina Faso où respectivement 85% et 72% des interrogés procèdent à l'enregistrement des transactions d'entrée ou de sortie des médicaments.

Les informations enregistrées sont surtout : le nom de la spécialité (23%) ; le nom du fabricant (20%). Seulement 6% des acteurs interrogés enregistrent le numéro du lot et le numéro d'AMM du médicament. Cette faible proportion d'acteurs qui enregistrent les informations utiles pour la traçabilité du médicament vétérinaire s'expliquerait d'une part, par l'ignorance ou la négligence de la part de ceux-ci. Ces résultats sont différents de ceux obtenus dans des études similaires conduites au Maroc par **YASSIN (2007)** et **MAMAN (2012)** au Burkina Faso. En effet, selon **YASSIN**

(2007), tous les acteurs enregistrant les entrées et sorties des médicaments enregistrent le nom de la spécialité, tandis 17,64% de ceux-ci enregistrent le numéro de lot. Au Burkina Faso, 25% enregistrent le nom de la spécialité et 12%, le numéro de lot selon **MAMAN (2012)**.

La totalité des acteurs enquêtés reconnaissent les avantages de la traçabilité du médicament vétérinaire. Cependant, nombreux sont ceux qui ne donnent pas suffisamment d'explications concernant la réalisation de cette traçabilité. Ce qui expliquerait une faible proportion d'acteurs qui enregistrent les informations essentielles pour la réalisation de la traçabilité du médicament vétérinaire.

III-2. RECOMMANDATIONS

En tenant compte des effets indésirables, le danger sur l'environnement et les suspicions d'inefficacité des médicaments vétérinaires, la pharmacovigilance vétérinaire trouve son importance dans la sécurité de l'utilisation du médicament vétérinaire après commercialisation. Nous adressons à cet effet, des recommandations à l'UEMOA, l'Etat togolais, le Ministère de l'Agriculture, de l'Elevage et de la Pêche du Togo, l'Ordre National des Médecins Vétérinaires, les professionnels de la santé animale, le ministère de la santé, les professionnels de la santé humaine, les représentants des firmes pharmaceutiques vétérinaires, les grossistes importateurs-répartiteurs les vendeurs en détails des médicaments vétérinaires, les éleveurs ainsi que le Ministère de l'Environnement.

III-2-1. UEMOA

A l'Union Economique et Monétaire Ouest Africaine, nous recommandons de :

- ❖ accélérer le processus d'harmonisation des législations pharmaceutiques relatives à la pharmacovigilance vétérinaire.
- ❖ rendre explicite cette législation et sensibiliser les Etats membres à les mettre à la disposition des différents acteurs intervenant dans la filière du médicament vétérinaire;
- ❖ aider les Etats membres à se procurer des moyens logistiques adéquats pour mettre en place des systèmes nationaux de pharmacovigilance vétérinaire ;

- ❖ renforcer les capacités techniques des laboratoires de l'espace UEMOA pour, d'une part optimiser leurs activités de contrôle de la qualité des médicaments vétérinaires en leur fournissant du matériel de qualité afin de permettre la maîtrise des médicaments en circulation, et d'autre part limiter les probabilités d'apparition des effets indésirables et/ou d'inefficacité présumés de médicaments vétérinaires dans la zone UEMOA ;
- ❖ mettre en place, pour le moment, des bureaux servant d'ébauches de centres de pharmacovigilance vétérinaire dans les Etats le temps que soit mis de véritables systèmes nationaux de pharmacovigilance vétérinaire, coordonnées par un système communautaire.

III-2-2. Etat togolais

A l'Etat togolais, nous recommandons de :

- ❖ établir un programme de lutte contre la vente illicite des médicaments vétérinaires et sanctionner rigoureusement tout acteur de ce circuit de commercialisation ;
- ❖ renforcer le contrôle des médicaments vétérinaires à l'importation au niveau de toutes les frontières ;
- ❖ compléter le DECRET N° 2012-015/PR du 04 Avril 2012 portant réglementation de la pharmacie vétérinaire au Togo en insérant la déclaration des effets indésirables et inefficacités des médicaments vétérinaires par les acteurs de la filière ;
- ❖ mettre ce texte à la disposition des acteurs de la filière et leur expliquer ledit DECRET pour son application sans équivoque.
- ❖ procéder à une sensibilisation nationale relative au danger des médicaments vétérinaires, aux avantages de déclarer les effets indésirables et inefficacités, aux avantages de la traçabilité des médicaments vétérinaires.
- ❖ établir un programme à court voire moyen terme de mise en place d'un système de pharmacovigilance vétérinaire pour l'évaluation continue de la balance bénéfice/risque des médicaments vétérinaires.

III-2-3. Ministère de l'Agriculture, de l'Elevage et de la Pêche

Au Ministère de l'Agriculture, de l'Elevage et de la Pêche, nous recommandons de :

- ❖ mettre dans chaque Direction Régionale de l'Agriculture, de l'Elevage et de la Pêche, au moins un responsable chargé d'enregistrer les déclarations des cas d'effets indésirables et de suspicions d'inefficacité des médicaments vétérinaires ; ou de laisser cette charge aux Directeurs des Contrôles Vétérinaires Régionaux ;
- ❖ mettre en place, à la Direction de l'Elevage, une structure chargée de centraliser les données de pharmacovigilance vétérinaire recueillies au niveau régionale ;
- ❖ transmettre ces données recueillies au niveau de l'UEMOA en vue de leur traitement.

III-2-4. Ordre National des Médecins Vétérinaires du Togo

A l'Ordre National des Médecins Vétérinaires du Togo, nous recommandons de :

- ❖ organiser des séminaires et des ateliers pour sensibiliser les professionnels de santé animale sur l'obligation et l'intérêt de connaître et d'appliquer les réglementations, notamment celles portant sur la pharmacovigilance et la traçabilité du médicament vétérinaire au Togo;
- ❖ encourager les professionnels de santé animale dans la notification des effets indésirables et/ou des suspicions d'inefficacité des médicaments vétérinaires ;
- ❖ Organiser des ateliers de sensibilisation des éleveurs sur le danger que représentent les médicaments contrefaits ou de mauvaise qualité pour leurs animaux, eux-mêmes et l'environnement ;
- ❖ promouvoir la prescription sur ordonnance des médicaments vétérinaires par les professionnels de santé animale;
- ❖ sensibiliser les professionnels de santé animale sur l'importance du registre où toutes les informations nécessaires en matière de traçabilité du médicament vétérinaire sont notées.¹

III-2-5. Professionnels de la santé animale

Tout professionnel de la santé animale devrait :

- ❖ se mettre à jour d'une part, par rapport aux nouvelles réglementations nationales en matière de pharmacie et d'exercice de la profession vétérinaire, d'autre part sur les réglementations communautaires notamment le règlement du 23 mars 2006;
- ❖ notifier le plus rapidement possible tous les présumés effets indésirables et suspicions d'inefficacité des médicaments vétérinaires, même s'ils ne sont pas sûrs du lien de causalité entre l'administration du médicament vétérinaire et l'apparition desdits effets indésirables ;
- ❖ sensibiliser surtout les éleveurs sur les conséquences de l'utilisation des médicaments contrefaits ou de mauvaise qualité et aussi les sensibiliser sur la notification des effets indésirables et/ou des suspicions d'inefficacité des médicaments vétérinaires aux professionnels de santé qui suivent leurs animaux. Ces professionnels de santé animale se chargeront à leur tour de notifier aux autorités compétentes ;
- ❖ sensibiliser les éleveurs sur l'importance du registre d'élevage
- ❖ délivrer le médicament vétérinaire toujours sur la base de l'ordonnance pour ceux qui en nécessitent, et enregistrer toutes les informations nécessaires à la traçabilité de celui-ci.

III-2-6. Représentants de firmes pharmaceutiques vétérinaires

Par leurs représentants, nous recommandons aux firmes pharmaceutiques de :

- ❖ encourager la notification des présumés effets indésirables et des inefficacités, ainsi que le rappel des lots de médicaments vétérinaires manquant d'efficacité ou ayant entraîné des effets indésirables ;
- ❖ notifier, aux autorités compétentes, toutes les plaintes et tous les effets indésirables présumés des médicaments vétérinaires en provenance de la firme qu'ils représentent, même s'ils ne sont pas sûrs que le médicament vétérinaire soit en cause ;

III-2-7. Grossistes importateurs-répartiteurs

A ces acteurs de la filière du médicament vétérinaire, nous recommandons de :

- ❖ notifier aux autorités compétentes toutes les plaintes et tous les effets indésirables présumés des médicaments vétérinaires qu'ils commercialisent, même s'ils ne sont pas sûrs que le médicament vétérinaire soit en cause ;
- ❖ avoir une bonne connaissance de la réglementation nationale et communautaire en matière de la pharmacie vétérinaire ;
- ❖ sensibiliser leur clientèle sur les conséquences de l'utilisation des médicaments vétérinaires vendus sur le marché parallèle.

III-2-8. Détaillants

Aux vendeurs en détail des médicaments vétérinaires, nous recommandons de :

- ❖ ne faire leurs commandes de médicaments vétérinaires que chez les grossistes répartiteurs légalement installés ;
- ❖ délivrer le médicament vétérinaire toujours sur la base de l'ordonnance pour ceux qui en nécessitent, et enregistrer toutes les informations nécessaires à la traçabilité de celui-ci.
- ❖ sensibiliser leur clientèle sur les conséquences de l'utilisation des médicaments de la rue.

III-2-9. Eleveurs

Aux éleveurs, nous recommandons de :

- ❖ éviter l'achat des médicaments vétérinaire de la rue ; et signaler aux services vétérinaires toute personnes animant ce marché pour la prise des mesures de lutte contre le marché illicite ou la commercialisation des médicaments vétérinaires contrefaits;
- ❖ disposer d'un registre d'élevage dans lequel tous les présumé cas d'effets indésirables et manque d'efficacité des médicaments vétérinaires utiliser dans leur élevage seront enregistrés.

- ❖ signaler tous les événements indésirables et d'inefficacité des médicaments vétérinaires aux professionnels de santé humaine ou animale le plus rapidement possible;

III-2-10. Ministère de la santé

Au Ministère de la santé, nous recommandons de :

- ❖ mettre en place, dans chaque centre de santé, un personnel chargé d'enregistrer les cas d'intoxication humaine dues aux médicaments vétérinaires ;
- ❖ créer un centre antipoison qui se chargera aussi de ces cas d'intoxication humaine.

III-2-11. Professionnels de la santé humaine

Nous recommandons aux professionnels de santé humaine de :

- ❖ avoir un registre spécial pour l'enregistrement des cas d'intoxication humaine par des médicaments vétérinaires.
- ❖ collaborer avec les services vétérinaires en leur notifiant directement toutes les informations concernant les cas d'événements indésirables ou d'intoxication présumés des médicaments vétérinaires survenant chez l'homme ;
- ❖ de demander conseil auprès du pharmacien vétérinaire pour le traitement de ces cas d'intoxication ;

III-2-12. Ministère de l'environnement

Au ministère de l'environnement de :

- ❖ vulgariser la réglementation concernant l'écotoxicité des médicaments vétérinaires ;
- ❖ de sensibiliser les populations sur :
 - le danger de l'utilisation anarchique des médicaments vétérinaires sur l'environnement ;
 - les bienfaits de la bonne gestion des boîtes de conditionnement des médicaments vétérinaires ;

- ❖ mettre en place une loi sanctionnant toute personne qui ne respectera pas les règles de protection de l'environnement contre le danger lié aux médicaments vétérinaires ;
- ❖ Enregistrer et notifier aux services vétérinaires, tout évènement indésirable observé dans l'environnement imputable à un médicament vétérinaire.

CONCLUSION

Dans la plupart des pays subsahariens, l'élevage demeure une source importante de revenus et d'emplois. Au Togo, 80% de la population vivent de l'agriculture qui contribue au PIB pour 40% dont 5% sont de l'élevage (ANPAT, 2012). Cependant la contrainte majeure pour le développement de ce secteur demeure les maladies animales. Pour faire face à ces maladies, les médicaments vétérinaires sont massivement utilisés. Malgré l'étude et l'évaluation avant l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du médicament vétérinaire, les limites en termes de prévision d'un risque restent nombreuses. Par conséquent, il est impossible d'établir avec certitude la totale sécurité d'emploi d'un médicament par des essais cliniques. Ce n'est donc qu'après l'utilisation du médicament vétérinaire à grande échelle dans les conditions réelles du terrain que les effets indésirables et les potentiels facteurs de risque de celui-ci sont identifiés (JEAN-PIERRE ORAND *et al.*, 2012), d'où l'importance de la pharmacovigilance vétérinaire (BOISSEAU, 1991). Par ailleurs, la traçabilité contribue à la sécurité sanitaire et permet un retrait ou un rappel des lots de médicaments vétérinaires dans le circuit de commercialisation (DICHARD, 1995). Elle représente donc un élément essentiel pour une pharmacovigilance vétérinaire performante grâce au numéro de lot du médicament.

C'est dans ce contexte que s'inscrit la présente étude dont l'objectif général est de faire l'état des lieux sur la pharmacovigilance et la traçabilité du médicament vétérinaire au Togo. Cette étude a été conduite en deux phases allant du 1^{er} Août 31 Octobre 2013. La première a consisté en une enquête exploratoire pour le recueil des textes réglementaires et les activités relatives à la pharmacie, la pharmacovigilance et à la traçabilité du médicament vétérinaire au Togo. La deuxième phase a consisté en une enquête descriptive transversale auprès de 24 acteurs de la filière du médicament vétérinaire dans les communes de Lomé (Préfecture de Golf, Région Maritime) et de Dapaong (Préfecture de Tône, Région des Savanes).

Les résultats obtenus lors de cette étude ont révélé l'inexistence de système de pharmacovigilance et de traçabilité du médicament vétérinaire au Togo.

Le DECRET N° 2012-015/PR du 04 Avril 2012 portant réglementation de la pharmacie vétérinaire au Togo et la réglementation pharmaceutique communautaire de l'UEMOA du 23 mars 2006 font mention de ces deux notions. Mais ces textes réglementaires ne sont pas explicites en matière de pharmacovigilance des médicaments vétérinaires. En outre, il n'existe aucune structure qui mène des activités relatives à la pharmacovigilance vétérinaire.

Par ailleurs, cette étude a permis de recenser, d'une part 24 cas d'effets indésirables et 8 cas de manque d'efficacité présumés des médicaments vétérinaires survenus chez l'animal et d'autre part 6 cas d'effets indésirables survenus chez l'homme.

Les effets indésirables apparaissent surtout chez les chiens (73%) et les bovins (9%). Les médicaments les plus incriminés sont principalement les hépatoprotecteurs (64%) suivis des antiparasitaires (27%). Tous ces présumés cas sont survenus suite à l'utilisation du médicament en conformité avec la notice. L'effet observé est essentiellement la douleur au point d'injection (61%). Il est suivi de l'œdème au point d'injection (9%). Les cas ont évolué à 90% vers une guérison sans séquelles et à 10% vers mort de l'animal.

Les manques d'efficacité présumés des médicaments vétérinaires, sont surtout rencontrés chez les bovins (75%) et chez les chiens (25%). Les médicaments les plus incriminés sont essentiellement les antibiotiques (50%) suivis des antiparasitaires (37%). Tous ces manques d'efficacité présumés ont été suspectés après utilisation des médicaments vétérinaires selon la notice. Les cas ont majoritairement évolué vers une guérison sans séquelles après changement de traitement.

Par ailleurs, tous les cas d'intoxication ou d'effets indésirables survenus chez l'homme sont dus aux antiparasitaires. Les effets indésirables sont d'ordre corrosif et respiratoire. Les voies d'exposition sont majoritairement cutanées et respiratoires. Tous ces cas humains ont évolué vers une guérison sans séquelles

Aucun présumé cas d'effets indésirables et/ou d'inefficacités des médicaments vétérinaires n'a été signalés aux autorités compétentes. Néanmoins, tous les acteurs enquêtés pensent qu'il est important de déclarer les cas d'effets indésirables. En outre,

la plupart des acteurs ont affirmé avoir besoin d'informations et de formation sur la notion de pharmacovigilance vétérinaire.

Quant à la notion de traçabilité, elle n'est connue que par 8% des acteurs interrogés. Néanmoins, tous les enquêtés trouvent des avantages à la traçabilité du médicament vétérinaire. Cependant, seulement 13,33% d'entre eux délivrent toujours des médicaments vétérinaires à des clients sur la base de l'ordonnance. Par ailleurs, 58% des enquêtés enregistrent les entrées et sorties de médicaments vétérinaires dans leur structure. Parmi les informations enregistrées, le numéro de lot, élément indispensable à la traçabilité n'est enregistré que par 6% des acteurs.

Il ressort donc de cette étude que d'une part les hépatoprotecteurs sont à l'origine de l'apparition des effets indésirables, les antibiotiques à l'origine de manques d'efficacité présumés chez l'animal et les antiparasitaires pour les cas d'intoxication chez l'homme. D'autre part, la pharmacovigilance, dont l'importance entre dans l'optimisation de la sécurité d'emploi des médicaments vétérinaires, reste un concept assez nouveau dans la plupart des pays africains comme le Togo. Par ailleurs, la traçabilité qui est une notion très importante pour le retrait ou le rappel de lots de médicaments vétérinaires défectueux et donc indispensable pour une pharmacovigilance performante, est négligée.

Considérant d'une part l'importance des médicaments vétérinaires de bonne qualité pour le bien être animal et l'amélioration de la productivité du cheptel togolais, et d'autre part l'enjeu économique qu'ils représentent, la mise en place d'un système de pharmacovigilance et de traçabilité du médicament vétérinaire s'avère essentielle. Ainsi, nous exhortons l'Etat togolais à mobiliser les moyens pour la mise en place dudit système. Tout ceci ne sera possible qu'à travers une prise de conscience des acteurs de la filière, principalement des vétérinaires grâce à des séances d'informations et de formations sur ces notions. Quant à la traçabilité, outil indispensable pour assurer la sécurité sanitaire et une pharmacovigilance vétérinaire performante, il est primordial que tous les professionnels de santé animale s'engagent fortement à enregistrer les informations essentielles à sa réalisation.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- **ABDENNEDI E. H.** et **LAMNAOUER D., 2002.** Eléments de toxicologie vétérinaire.-Rabat : 285p.
- 2- **ABIOLA F. A., 2001.** Place de l'élevage dans l'économie des pays de l'Afrique Subsaharienne. (5-17) *In*: Actes du séminaire sur l'utilisation des médicaments vétérinaires en Afrique Subsaharienne. Dakar, EISMV, 6 au 9 Février 2001.-170p.
- 3- **ACAR, J.** et **COURVALIN, P., 1998.** La fin de l'âge d'or des antibiotiques. *La Recherche*, (314) : 50-53.
- 4- **AFSSA et ANMV, 2007.** Suspicion de manque d'efficacité par rapport à une efficacité attendue. *Lettre de la pharmacovigilance vétérinaire*, (4) :4.
- 5- **AFSSA, 2006.** Usage vétérinaire des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquence pour la santé humaine.-Fougères : AFSSA.-232 p.
- 6- **AFSSA, 2002.** Point d'information sur la MPA. *Moselle-SOC* : 2909.
- 7- **AIACHE J.-M. ; AIACHE S. et RENOUX R., 2001.** Initiation à la connaissance du médicament.-4ème éd.-Paris : Masson.-338p.
- 8- **AKODA K., 2002.** Etude des intrants zootechniques et vétérinaires : distribution et contrôle de qualité des médicaments vétérinaires (cas du Bénin et du Togo). Thèse : Méd. Vét. : Dakar ; 20
- 9- **ALAMBEDI BADA R., 2008.** Contrôle des résidus : exemple des antibiotiques dans les aliments au Sénégal. *In*: Conférence de l'OIE sur les médicaments vétérinaires en Afrique : Harmonisation et amélioration de l'enregistrement, de la distribution et du contrôle qualité. Dakar, 25 au 27 mars 2008.
- 10- **ASSOUMY A.M., 2010.** Pharmacovigilance vétérinaire au Sénégal : Etat des lieux et niveau de connaissance des vétérinaires cliniciens privés de la région de Dakar. Mémoire Master : Epidémiologie des maladies transmissibles et gestion des risques sanitaires. : Dakar (EISMV) ; 4.

- 11- BA M., 2001.** La commercialisation des intrants vétérinaires au Sénégal : la situation post-dévaluation et les perspectives. Thèse : Méd. Vét. : Dakar ; 3.
- 12- BEGAUD B., 1998.** Dictionnaire de pharmaco-épidémiologie.-3ème éd.- Bordeaux : ARME-Pharmacovigilance.- 239p.
- 13- BEGAUX B., J.C. EVREUX, JOUGLARD J. et G. LAGIER, 1985.** Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* **40** : 111-118.
- 14- BIAOU C.F.; TEKO-AGBO A.; FAURE P.et ABIOLA F.A., 2002.** Le marché des médicaments en Afrique Occidentale: Particularités et réglementation. *Animalis*, (3) : 34-39.
- 15- BLANCHET P. ; DURAND F. et SIGNOLES F., 2011.** Rapport du Conseil Général de l'Alimentation, de l'Agriculture et des Espaces Ruraux : Le suivi post-autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire. *CGAAER* (11041) : 87.
- 16- BOISSEAU J. 1991.** Exigence minimum pour l'enregistrement des médicaments vétérinaires dans les pays africains. Proposition de l'OIE. (1-8) In. Séminaire de formation d'emploi des médicaments vétérinaires et des produits phytosanitaires en Afrique. Dakar, 25 au 30 mars 1991.
- 17- BOISSEAU J. et SECK B., 1999.** Harmonisation régionale des réglementations relatives aux médicaments vétérinaires dans la zone de l'Union économique et monétaire ouest africaine (UEMOA) : *Rapport de mission provisoire*, Paris, 15 octobre-5 novembre 1999.-ouagadougou : UEMOA.-38p.
- 18- BORIES, G. et LOUISOT P., 1998.** Rapport concernant l'utilisation d'antibiotiques comme facteurs de croissance an alimentation animale.-23p.
- 19- BURGAT V., 1991.** Les résidus de médicaments de médicaments à usage vétérinaire dans les aliments. *La revue du praticien*, **41** (11) : 185-190.

- 20- CASTOT A. et KREFT-JAÏS C., 2009.** Actualité sur la pharmacovigilance des médicaments. In: Ateliers du MEDEC 2009 : Surveillance du risque, du bon usage et de l'information sur les médicaments. Paris, 11 au 13 mars 2009.-39p.
- 21- COULIBALY F., 2011.** Pharmacovigilance vétérinaire en Côte d'Ivoire : Etats des lieux et perspectives. Thèse : Méd. Vét. : Dakar ; 4.
- 22- CROSA, J. L., 2011.** Marché mondial du médicament vétérinaire: analyse des tendances des dix dernières années et perspectives d'évolution. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, **164** (1): 21-25.
- 23- CSP France, 2007.** Code de la Santé Publique de France.-21ème éd.-Paris : Dalloz.-2616p.
- 24- CSP, 1975.** Loi n°75-409 modifiant le livre V du code de la sante publique et relative a la pharmacie veterinaire (6) : 17-18.
- 25- DAHLIN A.; ERIKSSON A.; KJARTANSDOTTIR T.; MARKESTAD A. et ODENSVIK K., 2001.** The ATCvet classification system for veterinary medicinal products. *J. Vét Pharmacol. Ther.* , **24** : 141-142.
- 26- DARE I., 2007.** Harmonisation de l'enregistrement et du contrôle des médicaments vétérinaires en Afrique : l'exemple de l'Union économique et monétaire ouest-africaine (UEMOA).-Ouagadougou : UEMOA : 133-147
- 27- DELOMENIE P., GUIBE J., LACAZE D. et MANFREDI A., 2002** Rapport sur la distribution au détail du médicament vétérinaire.-Paris : IGAS ; COPERCI.-78p.
- 28- DICHARD P., 1995.** La traçabilité en distribution. *Stp pharma pratiques*, **5** (5) : 438-440.
- 29- DICHARD P., 1995.** La traçabilité en distribution. *Stp pharma pratiques*, **5** (5) : 438-440.

- 30- DROGUET J. ; MANET G. et SCHVOERERC, 2002** Rapport sur l'élevage intensif en Bretagne et santé publique, inventaire et analyse des systèmes d'information. DRASS de Bretagne, CIRE Ouest.
- 31- ENRIQUEZ B., 2008.** La pharmacovigilance vétérinaire : Objectifs, missions, mise en œuvre et résultats. *Bull. Acad. Vet. France.*, **16** (1) : 35-40.
- 32- ENVA, 2011.** Notions de base en sciences du médicament, Initiation à la connaissance du médicament vétérinaire, Objectifs d'apprentissage.- Alfort : ENVA.-255p.
- 33- EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS, 1999** Antibiotic resistance in the European Union associated with therapeutic use of veterinary medicines. Report by the Committee for Veterinary Medicinal Products, 14 July 1999: 24-29.
- 34- FRANCE. COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE, 2004.** Accidents iatrogènes avec la tilmicosine (MICOTIL 300) chez l'Homme et chez les ruminants. *Rapport d'expertise de pharmacovigilance relatif à l'AVIS CNPV – 05 du 15/06/2004.*-25p.
- 35- HENNEL C. K., 2005.** Pharmacovigilance vétérinaire : Application aux médicaments antibactériens, anti-inflammatoire et antiparasitaires disponibles en médecine équine. *Revue d'actualité.* Thèse : Méd. Vét. : Alfort.
- 36- HERVAGAULT C., 2000.** La traçabilité. *Cahiers hospitaliers*, (161) :13-18.
- 37- IBRAHIM C. et KECK G., 2001.** Veterinary pharmacovigilance: between regulation and science, *J. Vét. Pharmacol. Therap.*, **24**: 369-373.
- 38- IMBS-VIALLET A. M., 2007.** Médicaments vétérinaires et sécurité de l'environnement, **161** (1) : 23-30.

- 39- KANE M., 2008.** Enregistrement, contrôle et harmonisation des législations sur les médicaments à usage vétérinaire en Afrique de l'Ouest. In: Conférence de l'OIE sur les médicaments vétérinaires en Afrique : Harmonisation et amélioration de l'enregistrement, de la distribution et du contrôle qualité. Dakar, 25 au 27 mars 2008.-Dakar : EISMV.-11p.
- 40- KECK G. et VERMOREL E., 2003.** Pharmacovigilance vétérinaire (6) In: Encyclopédie vétérinaire.-Paris : Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, pharmacie-toxicologie.-2003,0700.
- 41- KOMBIAGOU K., 2013.** Point sur les activités réalisées depuis 2010 (n.p.) In: Séminaire régional des points focaux nationaux de l'OIE pour les produits vétérinaires, 3^{ème} cycle. Maputo, décembre 2013.-Paris : OIE.
- 42- LEFEUVRE C., 2003.** Gestion des risques sanitaires induits par le médicament vétérinaire : place de la traçabilité. Mémoire de l'Ecole Nationale de la Santé Publique de Rennes.
- 43- LEVI Y., 2006.** Inquiétude sur la présence d'antibiotiques et de bactéries antibiorésistantes dans les eaux. *Environnement, Risques et Santé*, **5** (4), : 261-265.
- 44- LOUIS G., 2001.** Rapport sur la qualité et origine des produits agricoles et alimentaires. *Avis et rapports du conseil économique et social*. (4) : 210.
- 45- LU F. C., 1992.** Toxicologie.-Paris : édit. Masson.-361p.
- 46-LY C., 2001.** Place de l'élevage dans l'économie des pays de l'Afrique Subsaharienne. (5-17) In: Actes du séminaire sur l'utilisation des médicaments vétérinaires en Afrique subsaharienne. Dakar, EISMV, 6 au 9 février 2001-170p.

- 47- MACKAY D., 2008.** Législation, enregistrement et procédures de contrôle des médicaments vétérinaires dans l'Union Européenne. (n. p) In : Conférence de l'OIE sur les médicaments vétérinaires en Afrique : Harmonisation et amélioration de l'enregistrement, de la distribution et du contrôle qualité. Dakar, 25 au 27 mars 2008.-Dakar : EISMV.
- 48- MAMAN F., 2012.** Etat des lieux sur la pharmacovigilance vétérinaire au Burkina Faso.Thèse : Méd. Vét. : Dakar ; 17.
- 49- MANAGEMENT SCIENCES FOR HEALTH, 1988.** La sélection, l'acquisition, la distribution et l'utilisation des produits pharmaceutiques dans les soins de santé primaire.- Boston : Management Sciences for Health.- 603p.
- 50-MESSOMO N. F., 2006.** Etude de la distribution et de la qualité des médicaments vétérinaires au Cameroun. Thèse : Méd. Vét. : Dakar ; 7.
- 51- NIANG B. A. et VINDRINET R., 2005.** Etude technique et économique du marché du médicament vétérinaire dans les pays de l'UEMOA : Rapport n° 05/18 : Ouagadougou, UEMOA (n.p.).
- 52- NIANG E.H.M., 2007.** Rapport de mission d'enquête au Burkina Faso.-Dakar : EISMV.- 67p.
- 53- OAKS J. L.; GILBERT M.; VIRANI M. Z et al., 2004.** Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan, *Nature*, **427** : 630-633.
- 54- PAJOT O. et REGNIER B., 2007.** Echec de l'antibiothérapie en réanimation. *Réanimation* ; **16** (3) : 179-192.
- 55- PINAULT L., 2000.** Législation de la pharmacie vétérinaire.-Nantes : ENV.- 116p.
- 56- RAJNCHNCHAPEL-MESSAI J., 2000** La traçabilité du médicament. *Pharmaceutiques*, (80) :73-77.

- 57- REICHL, 2004.** Guide pratique de toxicologie.-2ème éd.-Bruxelles : De boeck.- 348p.
- 58- ROYER E., 2007.** La sécurité de l'utilisation de médicaments vétérinaires, **161**, (1) : 31-33.
- 59- RUCKEBUSCH Y. et DANTZER R., 1979_a.** Pharmacovigilance des médicaments à usage vétérinaire. *Le Point Vét.*, **9** (43) : 15-19.
- 60- RUCKEBUSCH Y. et DANTZER R., 1979_b.** Effets indésirables des médicaments vétérinaires et pharmacovigilance. *Le Point Vét.*, **8** (38) : 25-30.
- 61- SIDIBÉ S.A., 2001.** Impact économique des maladies animales sur l'élevage en Afrique subsaharienne. (18-28). In : Actes du séminaire sur l'utilisation des médicaments vétérinaires en Afrique subsaharienne, 6 au 9 février 2001.- Dakar : EISMV. -170p.
- 62- SOROSTE A., 2002** Traçabilité dans l'agro-alimentaire. *Option qualité*, (201) : 11-14.
- 63- SOROSTE A., 1999.** La mise sur le Marché et le rappel des produits (1^{ère} partie). *Option qualité*, (169) : 9-12.
- 64- TCHAO M., 2000.** Le médicament vétérinaire dans les pays de l'Union Economique et Monétaire Ouest Africaine : Aspect législatif. Thèse : Méd. Vét. :Tunis ; 5.
- 65- TOUTAIN P.L., 2007.** Médicaments vétérinaires et médicaments humains : similitudes, différences et enjeux de santé publique. In : IIème Congrès de physiologie, de pharmacologie et de thérapeutique, 11 au 13 avril 2007, Toulouse.
- 66- UEMOA, 2010.** Etude sur la mise en place d'un système communautaire d'inspection pharmaceutique vétérinaire au sein de l'Union Economique et Monétaire Ouest Africaine (UEMOA). Mission ANMV-Système d'inspection pharmaceutique vétérinaire.-Ouagadougou : UEMOA.

- 67- UEMOA, 2009.** Règlement N°007/2009/COM/UEMOA fixant les normes et protocoles analytiques, d'innocuité, précliniques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires. Recueil des textes UEMOA.- Ouagadougou. UEMOA.
- 68- UEMOA, 2006.** Règlement N°02/2006/CM/UEMOA établissant des procédures communautaires pour l'Autorisation de Mise sur le Marché et la surveillance des médicaments vétérinaires et instituant un Comité Régional du médicament vétérinaire ; et la Directive N°07/2006/CM/UEMOA relative à la pharmacie vétérinaire. Recueil des textes UEMOA.- Ouagadougou : UEMOA.
- 69- UMC, 2000.** Surveillance de la sécurité d'emploi des médicaments : guide pour la création et le fonctionnement d'un centre de pharmacovigilance.-Uppsala : UMC.- 32p.
- 70-VAN GOOL F., 2008.** Comment encourager l'industrie à commercialiser des médicaments vétérinaires en Afrique. In : Conférence de l'OIE sur les médicaments vétérinaires en Afrique : Harmonisation et amélioration de l'enregistrement, de la distribution et du contrôle qualité. Dakar, 25 au 27 mars 2008.-Dakar : EISMV.-9p.
- 71- VEDEAU F., 2003.** Traçabilité du médicament vétérinaire, un des rôles du registre d'élevage : les aspects européens et internationaux. *Bull. Acad. Vét. France*-**156**, (4) : 29-32.
- 72- VICH, 2010.** International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirement for Registration of Veterinary Products (VICH). Guideline 30 on Pharmacovigilance of Veterinary Medicinal products: Controlled lists of terms.- Bruxelles : VICH.
- 73- WANDEL C., KIM R. B., GUENGERICH F. et WOOD A. J. J., 2000.** Milbefradil is a P-glycoprotein substrate and a potent inhibitor of both P-glycoprotein and CYP3A in vitro, *Drug Metabolism and Disposition* **28** (8) : 895-898.

- 74- WOLFF M., 2002.** Gestion de l'échec du traitement des infections à staphylocoque. *Ann Fr Anesth Réanim* ; **21** : 418-423.
- 75- YASSIN Z., 2007.** Traçabilité et pharmacovigilance du médicament vétérinaire au Maroc. Thèse : Méd.Vét : Rabat (Institut Agronomique et Vétérinaire Hassan II).

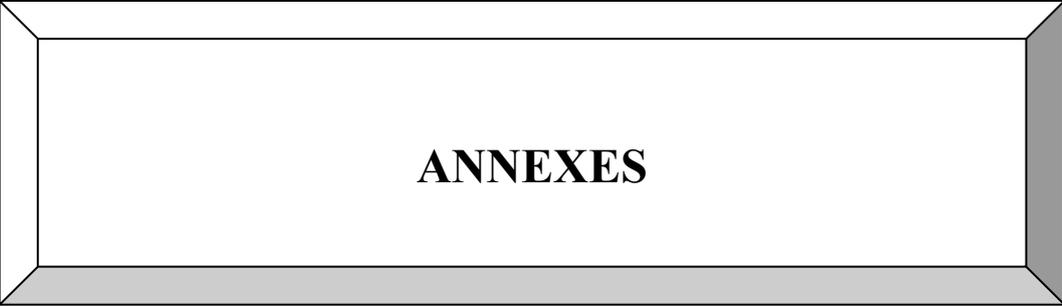
WEBOGRAPHIE

- 76- UE, 2004.** Amending Directive 2001/82/EC on the Community code relating to veterinary medicinal products (Official Journal L 136, 30/4/2004). [en ligne].
Accès internet:
<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev5.htm> (page consultée le 25/04/2014 à 11h 33).
- 77- AFRIQUE PLANETE. COM, 2011.** Le continent africain sur le net. [en ligne].
Accès internet : http://www.afrique-planete.com/togo/carte_togo.htm (page consultée le 20/05/2014 à 10h 00).
- 78- AFSSA, 2011.** Organisation de la pharmacovigilance. [en ligne]. Accès internet :
<http://www.bing.com/search?q=5%09AFSSA%2c%202011.%20Organisation%20de%20la%20pharmacovigilance&FORM=TSHMLB&PC=MATM&QS=n> (page consultée le 12/03/2014 à 11h 30).
- 79- ALLAIN H. ; SCHUCK S. et ZEKRI O., 2012 :** pharmacovigilance/ pharmaco-épidémiologie. [en ligne]. Accès internet : <http://facmed.univ-rennes1.fr/resped//s/pharmaco/phvig/phvig.doc>. (page consultée le 25/04/2014 à 11h 00).
- 80- AMPAT, 2012.** Présentation de l'AMPAT (Association Nationale des Professions Avicoles du Togo). [en ligne]. Accès internet :
<http://www.bing.com/search?q=Aviculture%20au%20Togo:%20ANPAT%202012&FORM=TSHMLB&PC=MATM&QS=n> (page consultée le 01/07/2014 à 11h 20).
- 81- ANSES, 2002.** Pharmacovigilance vétérinaire. Télédéclarer un effet indésirable. [en ligne]. Accès internet : <http://www.ansespro.fr/notificationMV/index.htm> (page consultée le 08/02/2014 à 10h32).

- 82- BENCHEIKH Soulaymani, 2006.** Généralités sur la notification spontanée. [en ligne]. Accès internet : <http://www.bing.com/search?q=g%C3%A9n%C3%A9ralit%C3%A9+sur+la+notification+spontan%C3%A9+des+m%C3%A9dicaments+v%C3%A9t%C3%A9rinaires&qs=n&form=QBRE&pq=g%C3%A9n%C3%A9ralit%C3%A9+sur+la+notification+spontan%C3%A9+des+m%C3%A9dicaments+v%C3%A9t%C3%A9rinaires&sc=0-0&sp=-1&sk=&cvid=6b5c58c9a48c41b78a494125214263f1> (page consultée le 12/05/2014 à 11 20).
- 83- BENYOUSSEF S., 2009.** Pharmacovigilance vétérinaire. [En ligne]. Accès internet : <http://pharmatox.voila.net/cours/Pharmacovigilance.pdf>_(page consultée le 09/03/2014 à 12h00).
- 84- DELLALE M., 2009.** Pharmacologie générale. Les phases de développement des médicaments. 4p. [En ligne]. Accès internet : <http://www.bing.com/search?q=Les%20phases%20de%20d%C3%A9veloppement%20des%20m%C3%A9dicaments.&FORM=TSHMLB&PC=MATM&QS=n> (page consultée le 02/02/2014 à 10h 00).
- 85- UE, 2004.** Directive 2004/28/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March.[En ligne]. Accès internet : [ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-5/dir_2004_28/dir_2004_28 /dir_2004_28en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-5/dir_2004_28/dir_2004_28/dir_2004_28en.pdf) (page consultée le 03/04/2014 à 9h 10).
- 86- EUROPA, 2006.** Directive sur le formulaire d'établissement de rapport destinée aux vétérinaires et aux professionnels de la sante dans l'UE concernant les effets indésirables suspects eu égard aux médicaments vétérinaires [en ligne]. Accès internet http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-5/reg_2006_1950/reg_2006_1950_fr.pdf. (page consultée le 18/04/2014 à 18h 04min).

- 87- FOLIA VETERINARIA (CBIP Vet-), 2010.** La pharmacovigilance vétérinaire se met en place en Belgique [en ligne]. Accès internet <http://www.cbip-vet.be/fr/frinfos/frfolia/03FVF1a.pdf>. (Page consultée le 28/12/2013).
- 88- FOLIA VETERINARIA, 2002.** Médicaments antimicrobiens: sensibilité et résistance aux substances antimicrobiennes <http://www.cbip-vet.be/fr/frinfos/frfolia.php#2002> (page consultée le 07/04/2014 à 13h 00).
- 89- FOLIA VETERINARIA, 2012 n°1(a).** La pharmacovigilance pour le médecin vétérinaire <http://www.cbip-vet.be/fr/frinfos/frfolia/12FVF1a.ph> (page consultée le 07/04/2014 à 12h 38).
- 90- UE, 2004.** Guideline on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/ewp/8380405.pdf> (page consultée le 27/04/2014 à 10h 30).
- 91- UE, 2004.** Guideline on the definition of a potential Serious Risk to Human or Animal Health or for the Environment, in the context of Article 33(1) and (2) of Directive 2001/82/EC [en ligne] http://www.oecd.org/document/57/0,3343,en_2649_34377_2348921_1_1_1_1,00.html (page consultée le 12/02/2014 à 10h 30).
- 92- UE/FAO, 2005.** *In support of the VICH Guidelines GL6 and GL38, EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-corr.* http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/era/418282_05fin.pdf (page consultée le 13/04/2014 à 11h57).
- 93- March 2006 (2006C132/08)** (Official Journal C 132, 7/6/2006 p. 32 - 35). [en ligne]. Accès internet: <http://eurlex> (page consultée le 07/04/2014 à 12h 00).
- 94- MAROC.** Bonnes pratiques de pharmacovigilance vétérinaire, **2006.** Centre marocain de pharmacovigilance. [en ligne]. Accès internet : http://pharmacies.ma/pharmacie/upload/Sections/file/bonnes_pratiques_de_pharmacovigilance.pdf. (page consultée le 26/04/2014 à 16h 00).

- 95- MAROC, 2011.** Le manuel de bonnes pratiques de pharmacovigilance. Centre anti poison et de pharmacovigilance. 48p. [en ligne]. Accès internet : http://www.capm.ma/sources_site_capm/pv_site_capm/1_bonnes%20pratiques%20de%20pharmacovigilance_maroc.pdf. (page consulté le 25/04/2014 à 12h 21).
- 96- ORP, 2004.** Observatoire des résidus de pesticides : procédure d'enregistrement des médicaments vétérinaires dans l'Union Européenne. *J. Off.* De l'Union Européenne. [en ligne]. Accès internet : <http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr/index.php?pageid=727>_(page consultée le 13/03/2014 à 11h57).
- 97- VETNOSIS, 2010.** Marché mondial du médicament vétérinaire : analyse des tendances des dix dernières années et perspectives d'évolution, 21p. [en ligne]. Accès internet : <http://www.bing.com/search?q=VETNOSIS+Animal+Health+service+July2010&qs=n&form=QBRE&pq=vetnosis+animal+health+service+july2010&sc=0-0&sp=-1&sk=&cvid=e0f13cadbd4c4618ad673cd8bc3c1e7e> (page consultée le 20/03/2014 à 18h 30).
- 98- WIKIPEDIA, 2012.** Rapport périodique actualisé relatif à la sécurité en France. [en ligne]. Accès internet : http://fr.wikipedia.org/wiki/Periodic_Safety_Update_Report (page consultée le 18/06/2014 à 9h 20).



ANNEXES

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Fiche de déclaration des effets indésirables dus aux médicaments vétérinaires en Afrique du sud

ANNEXES 2 : Questionnaire pour les représentants des firmes pharmaceutiques vétérinaires

ANNEXES 3 : Questionnaire pour les importateurs et distributeurs de médicaments vétérinaires

ANNEXES 4 : Questionnaire pour les groupements d'éleveurs

ANNEXES 5 : Questionnaire pour les professionnels de sante animale

ANNEXE 6 : fiche d'enregistrement des cas d'effets indésirables ou inattendus survenus chez les animaux susceptibles d'être imputés à un médicament vétérinaire

ANNEXE 7 : fiche d'enregistrement des cas de suspicions d'inefficacité survenus chez les animaux susceptibles d'être imputés à un médicament vétérinaire

ANNEXE 8 : fiche d'enregistrement des cas d'effets indésirables ou d'intoxication chez l'homme, susceptible d'être imputés à un médicament vétérinaire

ANNEXE 9 : fiche d'enregistrement des cas d'effets indésirables ou d'intoxication chez l'homme, susceptible d'être imputés à un médicament vétérinaire

ANNEXE 10 : fiche d'enregistrement des échos de cas d'effets indésirables ou d'intoxication chez l'homme, susceptible d'être imputés à un médicament vétérinaire

ANNEXE 11 : résistance acquise très fréquente chez les animaux de rente (> 20 % résistance)

ANNEXE 12 : études à réaliser pour la Phase II, « Tier A » et « Tier B ».

ANNEXE 1

**FICHE DE DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES DUS
AUX MEDICAMENTS VETERINAIRES EN AFRIQUE DU SUD**

Veterinary Medicines – Report of Suspected Adverse Reactions

Section One: Reporter Details

Name and Address of Reporter:

Code: _____ Tel: (____) _____

Name and Address of Veterinarian involved or, in the case of a human suspected adverse reaction, the doctor involved:

Code: _____ Qualifications: _____

Section Two: Animal Details

No. of animals treated: _____ No. of animals reacting: _____ No. of deaths: _____

Species	Breed	Sex (M/F)	Age	Weight	Pregnant (Y/N)	Neutered (Y/N)

Section Three: Medicine Details

Please list all veterinary medicines, stock remedies and vaccines administered. Indicate the product suspected by writing next to the trade name.

Trade Name	Batch No.	Actual amount administered	Route	Date started	Date stopped	Reason for use

Product Administered

By Veterinarian Owner Paraveterinary professional Other

Has the product registration holder been informed? Yes No

Veterinary Medicines – Report of Suspected Adverse Reactions (continued)

Section Four: Adverse Event Details

Date of onset: _____ Duration of adverse event: _____

Description of event or problem (include relevant diagnostic test? Post mortem results)

If you need to continue on a separate sheet of paper please attach and tick this box

Are there any results to follow? Yes No

Section Five: Adverse Event Outcome

- Died Recovered Event reappeared on rechallenge
 Euthanised Ongoing Yes
 Congenital anomaly Other: No
 Intervention required to prevent permanent impairment

Treatment given, if any _____

Were there any sequelae? Yes No

If yes, please describe sequelae: _____

Section Six: Adverse Reactions in Humans

Name/Initials	Sex	Age	Date of reaction	Nature of reaction

ANNEXES 2

**QUESTIONNAIRE POUR LES REPRESENTANTS DES FIRMES
PHARMACEUTIQUES VETERINAIRES**

Enquête sur la pharmacovigilance et la traçabilité des médicaments vétérinaires au Togo

Cadre : Thèse de Doctorat vétérinaire 2013-2014

<p>UNIVERSITE CHEICK ANTA DIOP DE DAKAR</p> <p>Ecole Inter-Etats des Sciences et Médecine Vétérinaires (EISMV) Dakar</p>  <p>Département de Santé Publique et Environnement</p> <p>Service de Pharmacie Toxicologie</p>	<p>Ministère de l'Agriculture, de l'Elevage et de la Pêche</p>  <p>Direction de l'Elevage</p> <p>(DE)</p>
--	--

Questionnaire destiné aux représentants des firmes pharmaceutiques vétérinaires

Questionnaire N°.....	Date...../...../2013
-----------------------	----------------------

A. IDENTIFICATION

<p>1. Etes-vous ?</p> <p><input type="checkbox"/> Docteur vétérinaire privé</p> <p><input type="checkbox"/> Docteur vétérinaire publique</p> <p><input type="checkbox"/> Technicien d'élevage</p> <p><input type="checkbox"/> Ingénieur d'élevage</p> <p><input type="checkbox"/> Autre (préciser).....</p>
<p>2. Quelle firme représentez-vous ?.....</p> <p>Représentez-vous cette firme dans d'autres pays ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Si oui, lesquels ?.....</p>

B. PHARMACOVIGILANCE

<p>3. Selon vous, qu'est ce que la pharmacovigilance vétérinaire ?</p> <p><input type="checkbox"/> L'ensemble des effets imputables à un médicament vétérinaire survenant chez l'animal et/ou chez les personnes qui manipulent le médicament ou qui sont en contact avec l'animal traité.</p> <p><input type="checkbox"/> La surveillance des effets des médicaments vétérinaires, principalement de leurs effets indésirables survenant chez l'animal et/ou chez l'être humain.</p> <p><input type="checkbox"/> L'ensemble des effets indésirables imputables à un médicament vétérinaire survenant après administration chez l'animal et/ou chez l'homme.</p> <p><input type="checkbox"/> La vigilance par rapport à l'ensemble des effets bénéfiques et indésirables des médicaments vétérinaires utilisés chez l'animal.</p>

<p>4. Votre structure dispose-t-elle d'un système de pharmacovigilance des médicaments vétérinaires qu'elle met sur le marché ?</p> <p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Si oui, en êtes-vous le responsable ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Si oui, êtes-vous en mesure de fournir à tout moment aux autorités compétentes vétérinaires des informations complémentaires nécessaires à l'évaluation des risques et bénéfices que représente l'utilisation d'un médicament vétérinaire y compris le volume de vente de ce médicament vétérinaire ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Si non, qui en est le responsable ?.....</p> <p>.....</p>

<p>5. Enregistrez-vous toute présomption d'effets indésirables chez l'animal et chez l'être humain ayant accompagné l'utilisation de médicaments vétérinaires au Togo et dans les pays où vous représentez la firme ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Si oui, à qui sont transmises les informations enregistrées?</p> <p><input type="checkbox"/> A la firme que vous représentez</p> <p><input type="checkbox"/> Aux autorités vétérinaires</p> <p><input type="checkbox"/> Autre (préciser).....</p> <p>.....</p>

6. Avez-vous reçu des plaintes d'effets indésirables ou de suspicions d'inefficacité des médicaments vétérinaires que vous commercialisez suite à leur utilisation chez l'animal ? Oui Non

Si oui, veuillez remplir la fiche1 et/ou la fiche2 (chez l'animal) la fiche3 (chez l'homme)

Qu'avez-vous fait après la réception de ces plaintes ?

- Retirer le lot du marché
- Faire une enquête sur le produit concerné
- Informer les autorités compétentes
- Interpeller la firme pharmaceutique qui vous emploie
- Autre (préciser).....

7. Etes-vous en mesure de fournir à tout moment aux autorités compétentes vétérinaires des informations complémentaires nécessaires à l'évaluation des risques et bénéfices que représente l'utilisation d'un médicament vétérinaire y compris le volume de vente de ce médicament ? Oui Non

Si non, qui en est responsable ?.....

8. Selon vous, est-il important de déclarer les cas d'effets indésirables ou de suspicions d'inefficacité d'un médicament vétérinaire ? Oui Non

Si oui, pourquoi ?

- Etablissement de lien de causalité entre la prise de médicament et la survenue de l'effet indésirable
- Prise de mesures correctives par les autorités compétentes pour l'amélioration des médicaments vétérinaires mis sur le marché
- Protection de la santé animale et de la santé publique
- Retrait du marché des médicaments défectueux
- Prise en charge des victimes
- Réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments incriminés
- Autre (préciser).....

Si non pourquoi ?

- Utilisation du médicament vétérinaire en dehors des instructions de la notice
- Manque de certitude sur le lien de causalité entre la prise de médicament et la survenue de l'effet indésirable
- Autre (préciser).....

9. Savez-vous si le DECRET N° 2012-015/PR du 04 Avril 2012 portant réglementation de la pharmacie vétérinaire au Togo, fait mention de la déclaration par les professionnels de la santé des effets indésirables présumés des médicaments vétérinaires à vos autorités compétentes ? Oui Non

10. Savez-vous si l'ARRETE N°44 /MAEP/SG/DEP du 08 Juin 2005, fixant les conditions d'exercice de la profession vétérinaire au Togo, fait mention de la déclaration par les professionnels de la santé des effets indésirables présumés des médicaments vétérinaires à vos autorités compétentes ? Oui Non

11. Savez-vous si l'ARRETE N°73 /MAEP/SG/DEP du 24 Aout 2005, fixant les conditions d'exercice de la profession de grossiste répartiteur des produits vétérinaires au Togo, fait mention de la déclaration par les professionnels de la santé des effets indésirables présumés des médicaments vétérinaires à vos autorités compétentes ? Oui Non

12. Savez-vous si la Loi N°99-02 du 12 Février 1999 des Actes du gouvernement de la république togolaise, relative à la police sanitaire des animaux, fait mention de la déclaration par les professionnels de la santé des effets indésirables présumés des médicaments vétérinaires à vos autorités compétentes ? Oui Non

13. Savez-vous si l'ARRETE N°84/10 /MAEP/Cab/SG/DE du 24 Septembre 2010, fixant les conditions d'exercice de la profession de grossiste répartiteur des produits vétérinaires au Togo, fait mention de la déclaration par les professionnels de la santé des effets indésirables présumés des médicaments vétérinaires à vos autorités compétentes ? Oui Non

14. Le Règlement N°02/2006/CM/UEMOA du 23 Mars 2006 établissant les procédures communautaires pour l'autorisation de la mise sur le marché et la surveillance des médicaments vétérinaires et instituant un comité régional du Médicament vétérinaire, encourage la notification des effets indésirables présumés des médicaments vétérinaires par les professionnels de santé. Le savez-vous ? Oui Non

15. Avez-vous besoin d'informations sur la pharmacovigilance vétérinaire ? Oui Non

16. Avez-vous besoin de formation sur la pharmacovigilance vétérinaire ? Oui Non

C. TRAÇABILITE

17. Selon vous qu'es-ce que la traçabilité ?

- L'historique d'un médicament
- L'aptitude à retrouver l'historique d'une entité au moyen d'identification enregistrée
- L'identification du numéro du lot, d'AMM, et de date de péremption d'un médicament
- Le suivi des médicaments depuis leur fabrication
- Retrouver un médicament parmi plusieurs lots

18. Trouvez-vous des avantages à effectuer une traçabilité des médicaments vétérinaires ? Oui Non

Si oui, lesquels ?

- Un meilleur suivi des cas
- Une protection en cas de problème
- Une amélioration de la sécurité sanitaire
- Une meilleure gestion des stocks de médicaments
- Autre (préciser).....

ANNEXES 3

**QUESTIONNAIRE POUR LES IMPORTATEURS ET DISTRIBUTEURS
DE MEDICAMENTS VETERINAIRES**

Enquête sur la pharmacovigilance et la traçabilité des médicaments vétérinaires au Togo

Cadre : Thèse de Doctorat vétérinaire 2013-2014

<p>UNIVERSITE CHEICK ANTA DIOP DE DAKAR</p> <p>Ecole Inter-Etats des Sciences et Médecine Vétérinaires (EISMV) Dakar</p>  <p>Département de Santé Publique et Environnement</p> <p>Service de Pharmacie Toxicologie</p>	<p>Ministère de l'Agriculture, de l'Elevage et de la Pêche</p>  <p>Direction de l'Elevage</p> <p>(DE)</p>
--	--

Questionnaire destiné aux importateurs et distributeurs des médicaments

Questionnaire N°.....	Date...../...../2013
-----------------------	----------------------

A. IDENTIFICATION

<p>1. Etes-vous ?</p> <p><input type="checkbox"/> Importateur <input type="checkbox"/> Distributeur <input type="checkbox"/> Grossiste importateur <input type="checkbox"/> Grossiste-répartiteur</p>
<p>2. Etes-vous ?</p> <p><input type="checkbox"/> Docteur vétérinaire privé</p> <p><input type="checkbox"/> Docteur vétérinaire publique</p> <p><input type="checkbox"/> Technicien supérieur d'élevage</p> <p><input type="checkbox"/> Ingénieur d'élevage</p> <p><input type="checkbox"/> Pharmacien (humain)</p> <p><input type="checkbox"/> Autre (préciser)</p>

B. PHARMACOVIGILANCE

<p>3. Selon vous, qu'est-ce que la pharmacovigilance vétérinaire ?</p> <p><input type="checkbox"/> L'ensemble des effets imputables à un médicament vétérinaire survenant chez l'animal et/ou chez les personnes qui manipulent le médicament ou qui sont en contact avec l'animal traité.</p> <p><input type="checkbox"/> La surveillance des effets des médicaments vétérinaires, principalement de leurs effets indésirables survenant chez l'animal et/ou chez l'être humain.</p> <p><input type="checkbox"/> L'ensemble des effets indésirables imputables à un médicament vétérinaire survenant après administration chez l'animal et/ou chez l'homme.</p> <p><input type="checkbox"/> La vigilance par rapport à l'ensemble des effets bénéfiques et indésirables des médicaments vétérinaires utilisés chez l'animal.</p>

<p>4. Avez-vous reçu des plaintes relatives à des effets indésirables ou des suspicions d'inefficacité des médicaments vétérinaires que vous commercialisez, suite à leur utilisation chez l'animal ?</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Si oui, veuillez remplir la fiche 1 et/ou 2</p> <p>Qu'avez-vous fait après la réception de ces plaintes ?</p> <p><input type="checkbox"/> Retirer le lot du marché</p> <p><input type="checkbox"/> Faire une enquête sur le produit concerné</p> <p><input type="checkbox"/> Informer le fournisseur</p> <p><input type="checkbox"/> Informer les autorités compétentes</p> <p><input type="checkbox"/> Informer le représentant de la firme</p> <p><input type="checkbox"/> Autre (préciser).....</p> <p>.....</p>
--

5. Avez-vous manifesté des effets indésirables après exposition à un médicament vétérinaire?

Oui Non

Si oui, veuillez remplir la **fiche 3**

Les avez-vous signalés ? Oui Non

Si oui, à qui ?

- Hôpital
- Direction de l'Élevage
- Direction régionale de l'agriculture, de l'élevage et de la pêche
- Service de l'enregistrement et du contrôle du médicament vétérinaire
- Direction de la réglementation de la profession et du médicament vétérinaires
- Collègue
- Pharmacie humaine pour un antidote
- Pharmacie humaine commercialisant les médicaments vétérinaires
- Services de santé publique vétérinaire
- Ordre National des Docteurs Vétérinaires du Togo
- Centre antipoison
- Pharmacie vétérinaire
- Représentant local de la firme pharmaceutique commercialisant le médicament en cause
- Autre (préciser).....

Si non, pourquoi ?

- Doute sur le rôle du médicament
- Absence de réglementation sur la déclaration des effets indésirables
- Manque de retour d'information
- Fiche de déclaration très difficile à remplir
- Autre (préciser)

6. Vos employés ont-ils manifesté des effets indésirables après exposition à un médicament vétérinaire?

Oui Non

Si oui, veuillez remplir la **fiche 4**

Les avez-vous signalés ? Oui Non

Si oui, à qui ?

- Hôpital
- Direction de l'Élevage
- Direction régionale de l'agriculture, de l'élevage et de la pêche
- Service de l'enregistrement et du contrôle du médicament vétérinaire
- Direction de la réglementation de la profession et du médicament vétérinaires
- Collègue
- Pharmacie humaine pour un antidote
- Pharmacie humaine commercialisant les médicaments vétérinaires
- Services de santé publique vétérinaire
- Ordre National des Docteurs Vétérinaires du Togo
- Centre anti poison
- Pharmacie vétérinaire
- Représentants local de la firme pharmaceutique commercialisant le médicament en cause
- Autre (préciser).....

Si non, pourquoi ?

- Doute sur le rôle du médicament
- Absence de réglementation sur la déclaration des effets indésirables
- Manque de retour d'information
- Fiche de déclaration très difficile ou longue à remplir
- Autre (préciser)

7. Avez-vous déjà entendu parler de cas d'intoxication ou d'effets indésirables chez une personne après exposition à un médicament vétérinaire ? Oui Non

Si oui, veuillez remplir la **fiche 5**

8. Selon vous, est-il important de déclarer les cas d'effets indésirables ou de suspicions d'inefficacité d'un médicament vétérinaire ? Oui Non

Si oui, pourquoi ?

- Etablissement de lien de causalité entre la prise de médicament et la survenue de l'effet indésirable
- Prise de mesures correctives par les autorités compétentes pour l'amélioration des médicaments vétérinaires mis sur le marché
- Protection de la santé animale et de la santé publique
- Retrait du marché des médicaments défectueux
- Prise en charge des victimes
- Protection de l'environnement
- Réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments incriminés
- Autre (préciser).....

Si non, pourquoi ?

- Utilisation du médicament vétérinaire en dehors des instructions de la notice
- Manque de certitude sur le lien de causalité entre la prise de médicament et la survenue de l'effet indésirable
- Autre (préciser).....

9. Savez-vous si le DECRET N° 2012-015/PR du 04 Avril 2012 portant règlementation de la pharmacie vétérinaire au Togo, fait mention de la déclaration par les professionnels de la santé des effets indésirables présumés des médicaments vétérinaires à vos autorités compétentes ? Oui Non

10. Savez-vous si l'ARRETE N°44/MAEP/SG/DEP du 08 Juin 2005, fixant les conditions d'exercice de la profession vétérinaire au Togo, fait mention de la déclaration par les professionnels de la santé des effets indésirables présumés des médicaments vétérinaires à vos autorités compétentes ? Oui Non

11. Savez-vous si l'ARRETE N°73/MAEP/SG/DEP du 24 Aout 2005, fixant les conditions d'exercice de la profession de grossiste répartiteur des produits vétérinaires au Togo, fait mention de la déclaration par les professionnels de la santé des effets indésirables présumés des médicaments vétérinaires à vos autorités compétentes ? Oui Non

12. Savez-vous si l'ARRETE N°84/10/MAEP/Cab/SG/DE du 24 Septembre 2010, fixant les conditions d'exercice de la profession de grossiste répartiteur des produits vétérinaires au Togo, fait mention de la déclaration par les professionnels de la santé des effets indésirables présumés des médicaments vétérinaires à vos autorités compétentes ? Oui Non

13. Savez-vous si la Loi N°99-02 du 12 Février 1999 des Actes du gouvernement de la république togolaise, relative à la police sanitaire des animaux, fait mention de la déclaration par les professionnels de la santé des effets indésirables présumés des médicaments vétérinaires à vos autorités compétentes ? Oui Non

14. Le Règlement N°02/2006/CM/UEMOA du 23 Mars 2006 établissant les procédures communautaires pour l'autorisation de la mise sur le marché et la surveillance des médicaments vétérinaires et instituant un comité régional du Médicament vétérinaire, encourage la notification des effets indésirables présumés des médicaments vétérinaires par les professionnels de santé. Le savez-vous ? Oui Non

15. Avez-vous besoin d'informations sur la pharmacovigilance vétérinaire ? Oui Non

16. Avez-vous besoin de formation sur la pharmacovigilance vétérinaire ? Oui Non

C. TRAÇABILITE

17. Selon vous qu'est ce que la traçabilité ?

- L'historique d'un médicament
- L'aptitude à retrouver l'historique d'une entité au moyen d'identification enregistrée
- L'identification du numéro du lot, d'AMM, et de date de péremption d'un médicament
- Le suivi des médicaments depuis leur fabrication
- Retrouver un médicament parmi plusieurs lots

18. Trouvez-vous des avantages à effectuer une traçabilité des médicaments vétérinaires ? Oui Non

Si oui, lesquels ?

- Un meilleur suivi des cas
- Une protection en cas de problème
- Une amélioration de la sécurité sanitaire
- Une meilleure gestion des stocks de médicaments
- Autre (préciser).....
.....

19. Enregistrez-vous toute entrée et sortie de médicaments vétérinaire dans votre structures ? Oui Non

Si oui, quelles sont les informations enregistrées ?

- Nom de la spécialité
- Nom du fabricant
- Nom et adresse du client
- Numéro d'autorisation de la mise sur le marché (AMM)
- Quantité
- Numéro du lot
- Date de péremption
- Autre (préciser).....
.....

ANNEXES 4

QUESTIONNAIRE POUR LES GROUPEMENTS D'ÉLÈVES

Enquête sur la pharmacovigilance et la traçabilité des médicaments vétérinaires au Togo

Cadre : Thèse de Doctorat vétérinaire 2013-2014

<p>UNIVERSITE CHEICK ANTA DIOP DE DAKAR</p> <p>Ecole Inter-Etats des Sciences et Médecine Vétérinaires (EISMV) Dakar</p>  <p>Département de Santé Publique et Environnement</p> <p>Service de Pharmacie Toxicologie</p>	<p>Ministère de l'Agriculture, de l'Elevage et de la Pêche</p>  <p>Direction de l'Elevage</p> <p>(DE)</p>
--	--

Questionnaire pour les groupements d'éleveurs

Questionnaire N°.....	Date...../...../2013
-----------------------	----------------------

1. Quel est votre niveau d'étude avez-vous ?

Simple alphabétisation

Primaire

Collège

Lycée

Université

Autre

A. PHARMACOVIGILANCE

2. Avez-vous constaté l'apparition d'effets indésirables chez votre animal suite à un traitement par un médicament vétérinaire ? Oui Non

Si oui, veuillez remplir la fiche1

Les avez-vous signalés ? Oui Non

Si oui, à qui ?

La direction de l'élevage

La direction de la santé animale

Direction régionale de l'agriculture, de l'élevage et de la pêche

Service de l'enregistrement et du contrôle du médicament vétérinaire

Direction de la réglementation de la profession et du médicament vétérinaires

Vendeurs ambulants

Pharmacie vétérinaire

Pharmacie humaine commercialisant les médicaments vétérinaires

Professionnels de santé qui suivent vos animaux

Grossistes-importateurs

Grossiste-répartiteurs

Collègue

Autre (préciser).....

.....

Si non, pourquoi ?

Doute sur le rôle du médicament

Absence de réglementation sur la déclaration des effets indésirables

Méconnaissance de l'attitude à adopter

Manque de retour d'information

Fiche de déclaration très difficile à remplir

Autre (préciser).....

.....

3. Avez-vous constaté des cas d'inefficacité d'un médicament vétérinaire suite à son utilisation ?

Oui Non

Si oui, veuillez remplir la **fiche 2**

Les avez-vous signalés ? Oui Non

Si oui, à qui ?

- La direction de l'élevage
- La direction de la santé animale
- Direction régionale de l'agriculture, de l'élevage et de la pêche
- Service de l'enregistrement et du contrôle du médicament vétérinaire
- Direction de la réglementation de la profession et du médicament vétérinaires
- Vendeurs ambulants
- Pharmacie vétérinaire
- Pharmacie humaine commercialisant les médicaments vétérinaires
- Professionnels de santé qui suivent vos animaux
- Grossistes-importateurs
- Grossiste-répartiteurs
- Collègue
- Autre (préciser).....

Si non, pourquoi ?

- Doute sur le rôle du médicament
- Absence de réglementation sur la déclaration des effets indésirables
- Méconnaissance de l'attitude à adopter
- Manque de retour d'information
- Fiche de déclaration très difficile à remplir
- Autre (préciser).....

4. Avez-vous manifesté des effets indésirables après l'exposition à un médicament vétérinaire ?

Oui Non

Si oui, veuillez remplir la **fiche 3**

Les avez-vous signalés ? Oui Non

Si oui, à qui ?

- Hôpital
- Direction de l'Elevage
- Direction régionale de l'agriculture, de l'élevage et de la pêche
- Service de l'enregistrement et du contrôle du médicament vétérinaire
- Direction de la réglementation de la profession et du médicament vétérinaires
- Collègue
- Pharmacie humaine pour un antidote
- Services de santé publique vétérinaire
- Ordre National des Docteurs Vétérinaires du Togo
- Centre anti poison
- Pharmacie vétérinaire
- Pharmacie humaine commercialisant les médicaments vétérinaires
- Représentants local de firme pharmaceutique commercialisant le médicament en cause
- Autre(préciser).....

Si non, pourquoi ?

- Doute sur le rôle du médicament
- Absence de réglementation sur la déclaration des effets indésirables
- Manque de retour d'information
- Fiche de déclaration très difficile à remplir
- Autre (préciser).....

5. Avez-vous déjà entendu parler de cas d'intoxication ou d'effets indésirables chez une personne après exposition à un médicament vétérinaire ? Oui Non

Si oui, veuillez remplir la **fiche 5**

6. Selon vous, qu'est ce que la pharmacovigilance vétérinaire?

- L'ensemble des effets imputables à un médicament vétérinaire survenant chez l'animal et/ou chez les personnes qui manipulent le médicament ou qui sont en contact avec l'animal traité.
- La surveillance des effets des médicaments vétérinaires, principalement de leurs effets indésirables survenant chez l'animal et/ou chez l'être humain.
- L'ensemble des effets indésirables imputables à un médicament vétérinaire survenant après administration chez l'animal et/ou chez l'homme.
- La vigilance par rapport à l'ensemble des effets bénéfiques et indésirables des médicaments vétérinaires utilisés

7. Selon vous, est-il important de déclarer les effets indésirables ou les suspicions d'inefficacité d'un médicament vétérinaire ?

Oui Non

Si oui, pourquoi ?

- Etablissement de lien de causalité entre la prise de médicament et la survenue de l'effet indésirable
- Prise de mesures correctives par les autorités compétentes pour l'amélioration des médicaments vétérinaires mis sur le marché
- Protection de la santé animale et de la santé publique
- Retrait du marché des médicaments défectueux
- Prise en charge des victimes
- Protection de l'environnement
- Réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments incriminés
- Autre(préciser).....

Si on, pourquoi ?

- Utilisation du médicament vétérinaire en dehors des instructions de la notice
- Manque de certitude sur le lien de causalité entre la prise de médicament et la survenue de l'effet indésirable
- Autre (préciser).....

8. Avez-vous besoin d'informations sur la pharmacovigilance vétérinaire ?

Oui Non

9. Avez-vous besoin de formation sur la pharmacovigilance vétérinaire ?

Oui Non

B. TRACABILITE

10. Selon vous qu'est-ce que la traçabilité ?

- L'historique d'un médicament
- L'aptitude à retrouver l'historique d'une entité au moyen d'identification enregistrée
- L'identification du numéro du lot, d'AMM, et de date de péremption d'un médicament
- Le suivi des médicaments depuis leur fabrication
- Retrouver un médicament parmi plusieurs lots

11. Trouvez-vous des avantages à effectuer une traçabilité des médicaments vétérinaires ? Oui Non

Si oui, lesquels ?

- Un meilleur suivi des cas
- Une protection en cas de problème
- Une amélioration de la sécurité sanitaire
- Une meilleure gestion des stocks de médicaments
- Autre (préciser).....
.....

12. Enregistrez-vous toute entrée et sortie de médicaments vétérinaire dans votre structures ? Oui Non

Si oui, quelles sont les informations enregistrées ?

- Nom de la spécialité
- Nom du fabricant
- Numéro d'autorisation de la mise sur le marché (AMM)
- Quantité
- Numéro du lot
- Date de péremption
- Autre (à préciser).....
.....

13. Disposez-vous d'un registre d'élevage dans votre ferme ou dans votre élevage ? Oui Non

Si oui, quelles sont les informations enregistrées ?

- Mouvement des animaux
- Identification de l'exploitation (numéro, coordonnées du détenteur, espèces)
- Les interventions des professionnels de santé dans l'encadrement zootechnique, sanitaire et médical
- Les ordonnances
- Les pratiques sanitaires

ANNEXES 5

**QUESTIONNAIRE POUR LES PROFESSIONNELS DE
SANTÉ ANIMALE**

Enquête sur la pharmacovigilance et la traçabilité des médicaments vétérinaires au Togo

Cadre : Thèse de Doctorat vétérinaire 2013-2014

<p>UNIVERSITE CHEICK ANTA DIOP DE DAKAR</p> <p>Ecole Inter-Etats des Sciences et Médecine Vétérinaires (EISMV) Dakar</p>  <p>Département de Santé Publique et Environnement</p> <p>Service de Pharmacie Toxicologie</p>	<p>Ministère de l'Agriculture, de l'Elevage et de la Pêche</p>  <p>Direction de l'Elevage</p> <p>(DE)</p>
--	--

Questionnaire destiné aux professionnels de santé animale

Questionnaire n°	Date : / / 2013
------------------------	-----------------------------

A. IDENTIFICATION

<p>1. Etes-vous ?</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Docteur vétérinaire privé<input type="checkbox"/> Docteur vétérinaire publique<input type="checkbox"/> Technicien d'élevage<input type="checkbox"/> Ingénieur d'élevage<input type="checkbox"/> Autre (préciser).....
--

B. PHARMACOVIGILANCE

<p>2. Dans l'exercice de votre profession, avez-vous constaté l'apparition d'effets indésirables chez un animal suite à l'utilisation d'un médicament vétérinaire ? <input type="checkbox"/>Oui <input type="checkbox"/>Non</p> <p>Si oui, veuillez remplir la fiche1</p> <p>Les avez-vous signalés ? <input type="checkbox"/>Oui <input type="checkbox"/>Non</p> <p>Si oui, à qui ?</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Direction de l'élevage<input type="checkbox"/> Direction de la santé animale<input type="checkbox"/> Direction régionale de l'agriculture, de l'élevage et de la pêche<input type="checkbox"/> Service de l'enregistrement et du contrôle du médicament vétérinaire<input type="checkbox"/> Direction de la réglementation de la profession et du médicament vétérinaires<input type="checkbox"/> Pharmacie humaine commercialisant les médicaments vétérinaires<input type="checkbox"/> Grossistes-importateurs<input type="checkbox"/> Grossiste-importateur-répartiteurs<input type="checkbox"/> Ordre National des Docteurs Vétérinaires du Togo<input type="checkbox"/> Représentant local de la firme pharmaceutique commercialisant le médicament en cause<input type="checkbox"/> Dépositaire<input type="checkbox"/> Collègue<input type="checkbox"/> Autre (préciser)..... <p>.....</p> <p>Si non, pourquoi ?</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Doute sur le rôle du médicament<input type="checkbox"/> Absence de réglementation sur la déclaration des effets indésirables<input type="checkbox"/> Méconnaissance de l'attitude à adopter<input type="checkbox"/> Manque de retour d'information<input type="checkbox"/> Fiche de déclaration très difficile ou longue à remplir<input type="checkbox"/> Autre (préciser)..... <p>.....</p>

3. Avez-vous constaté des cas d'inefficacité d'un médicament vétérinaire suite à son utilisation Oui

Non

Si oui, veuillez remplir la **fiche 2**

Les avez-vous signalés ? Oui Non

Si oui, à qui ?

- Direction de l'élevage
- Direction de la santé animale
- Direction régionale de l'agriculture, de l'élevage et de la pêche
- Service de l'enregistrement et du contrôle du médicament vétérinaire
- Direction de la réglementation de la profession et du médicament vétérinaires
- Pharmacie humaine commercialisant les médicaments vétérinaires
- Grossistes-importateurs
- Grossiste-répartiteurs
- Ordre national des Docteurs Vétérinaires du Togo
- Représentant local de la firme pharmaceutique commercialisant le médicament en cause
- collègue
- Autre (préciser).....

Si non, pourquoi ?

- Doute sur le rôle du médicament
- Absence de réglementation sur la déclaration des effets indésirables
- Méconnaissance de l'attitude à adopter
- Manque de retour d'information
- Fiche de déclaration très difficile ou longue à remplir
- Autre (préciser).....

4. Avez-vous manifesté des effets indésirables après l'exposition à un médicament vétérinaire ? Oui

Non

Si oui, veuillez remplir la **fiche 3**

Les avez-vous signalés ? Oui Non

Si oui, à qui ?

- Hôpital
- Direction de l'Elevage
- Direction régionale de l'agriculture, de l'élevage et de la pêche
- Service de l'enregistrement et du contrôle du médicament vétérinaire
- Direction de la réglementation de la profession et du médicament vétérinaires
- Collègue
- Pharmacie humaine pour un antidote
- Services de santé publique vétérinaire
- Ordre national des docteurs vétérinaires du Togo
- Centre antipoison
- Pharmacie vétérinaire
- Pharmacie humaine commercialisant les médicaments vétérinaires
- Représentants local de firme pharmaceutique commercialisant le médicament en cause
- Autre(préciser).....

Si non, pourquoi ?

- Doute sur le rôle du médicament
- Absence de réglementation sur la déclaration des effets indésirables
- Manque de retour d'information
- Méconnaissance de l'attitude à adopter
- Fiche de déclaration très difficile ou longue à remplir
- Autre (préciser)

5. Avez-vous déjà entendu parler de cas d'intoxication ou d'effets indésirables chez une personne après exposition à un médicament vétérinaire ? Oui Non

Si oui, veuillez remplir la **fiche 5**

6. Selon vous, qu'est-ce que la pharmacovigilance ?

- L'ensemble des effets imputables à un médicament vétérinaire survenant chez l'animal et/ou chez les personnes qui manipulent le médicament ou qui sont en contact avec l'animal traité.
- La surveillance des effets des médicaments vétérinaires, principalement de leurs effets indésirables survenant chez l'animal et/ou chez l'être humain.
- L'ensemble des effets indésirables imputables à un médicament vétérinaire survenant après administration chez l'animal et/ou chez l'homme.
- La vigilance par rapport à l'ensemble des effets bénéfiques et indésirables des médicaments vétérinaires utilisés chez l'animal.

7. Selon vous, est-il important de déclarer les effets indésirables ou suspicions d'inefficacité d'un médicament vétérinaire ?

Oui Non

Si oui, pourquoi ?

- Etablissement de lien de causalité entre la prise de médicament et la survenue de l'effet indésirable
- Prise de mesures correctives par les autorités compétentes pour l'amélioration des médicaments vétérinaires mis sur le marché
- Protection de la santé animale et de la santé publique
- Retrait du marché des médicaments défectueux
- Prise en charge des victimes
- Protection de l'environnement
- Réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments incriminés
- Autre (préciser).....

Si on, pourquoi ?

- Utilisation du médicament vétérinaire en dehors des instructions de la notice
- Manque de certitude sur le lien de causalité entre la prise de médicament et la survenue de l'effet indésirable
- Autre (préciser).....

8. Savez-vous si le DECRET N° 2012-015/PR du 04 Avril 2012 portant réglementation de la pharmacie vétérinaire au Togo, fait mention de la déclaration par les professionnels de la santé des effets indésirables présumés des médicaments vétérinaires à vos autorités compétentes ? Oui Non

9. Savez-vous si l'ARRETE N°44 /MAEP/SG/DEP du 08 Juin 2005, fixant les conditions d'exercice de la profession vétérinaire au Togo, fait mention de la déclaration par les professionnels de la santé des effets indésirables présumés des médicaments vétérinaires à vos autorités compétentes ? Oui Non

10. Savez-vous si l'ARRETE N°73 /MAEP/SG/DEP du 24 Aout 2005, fixant les conditions d'exercice de la profession de grossiste répartiteur des produits vétérinaires au Togo, fait mention de la déclaration par les professionnels de la santé des effets indésirables présumés des médicaments vétérinaires à vos autorités compétentes ? Oui Non

11. Savez-vous si l'ARRETE N°84/10 /MAEP/Cab/SG/DE du 24 Septembre 2010, fixant les conditions d'exercice de la profession de grossiste répartiteur des produits vétérinaires au Togo, fait mention de la déclaration par les professionnels de la santé des effets indésirables présumés des médicaments vétérinaires à vos autorités compétentes ? Oui Non

12. Savez-vous si la Loi N°99-02 du 12 Février 1999 des Actes du gouvernement de la république togolaise, relative à la police sanitaire des animaux, fait mention de la déclaration par les professionnels de la santé des effets indésirables présumés des médicaments vétérinaires à vos autorités compétentes ? Oui Non

13. Le Règlement N°02/2006/CM/UEMOA du 23 Mars 2006 établissant les procédures communautaires pour l'autorisation de la mise sur le marché et la surveillance des médicaments vétérinaires et instituant un comité régional du Médicament vétérinaire, encourage la notification des effets indésirables présumés des médicaments vétérinaires par les professionnels de santé.

Le savez-vous ? Oui Non

14. Avez-vous besoin d'informations sur la pharmacovigilance vétérinaire ?

Oui Non

15. Avez-vous besoin de formation sur la pharmacovigilance vétérinaire ?

Oui Non

C. TRACABILITE

16. Selon vous qu'est-ce que la traçabilité ?

- L'historique d'un médicament
- L'aptitude à retrouver l'historique d'une entité au moyen d'identification enregistrée
- L'identification du numéro du lot, d'AMM, et de date de péremption d'un médicament
- Le suivi des médicaments depuis leur fabrication
- Retrouver un médicament parmi plusieurs lots

17. Trouvez-vous des avantages à effectuer une traçabilité des médicaments vétérinaires ? Oui Non

Si oui, lesquels ?

- Un meilleur suivi des cas
- Une protection en cas de problème
- Une amélioration de la sécurité sanitaire
- Une meilleure gestion des stocks de médicaments
- Autre (préciser).....

18. Délivrez-vous des médicaments vétérinaires à des clients sans ordonnance ? Oui Non

Si oui, pourquoi ?

- Existence des médicaments vendus sans ordonnance
- Manque de temps
- Montant de la facture faible
- Autre (préciser).....

Si non, pourquoi ?

- Constitue une garantie de protection en cas de problème
- Assure la traçabilité
- Assure la traçabilité des pratiques vétérinaires
- Permet de garder une information précise sur les traitements passés pour mieux raisonner les traitements futurs
- Autre (préciser).....

19. Enregistrez-vous toute entrée et sortie de médicaments vétérinaires dans votre structure ? Oui Non

Si oui, quelles sont les informations enregistrées ?

- Nom de la spécialité
- Nom du fabricant
- Nom et adresse du client
- Numéro d'autorisation de la mise sur le marché (AMM)
- Quantité
- Numéro du lot
- Date de péremption
- Autre (à préciser).....

ANNEXE 6

**FICHE 1 : ENREGISTREMENT DES CAS D'EFFETS INDESIRABLES
OU INATTENDUS SURVENUS CHEZ LES ANIMAUX SUSCEPTIBLES
D'ETRE IMPUTES A UN MEDICAMENT VETERINAIRE**

Fiche 1 : Enregistrement des cas d'effets indésirables ou inattendus survenus chez les animaux susceptibles d'être imputés à un médicament vétérinaire

Fiche N° Questionnaire N° Date :/...../2013

Année	Médicament administré		Motif du traitement (diagnostic/Symptôme traité)	Utilisat. selon notice	Animal				Description des effets indésirables : • Test Diagnostic • Autopsie	Evolution	
					Esp.	Poids	Nb. Traité	Nb. Effets Indes.		Type d'évolution	Nb.
	Nom de la spécialité.....	Dose utilisée.....		<input type="checkbox"/> Oui						Guérison sans séquelle	
	Principe (s) actif (s).....	Voie d'administration.....		<input type="checkbox"/> Non						Guérison avec séquelles *	
	Forme Pharmaceutique.....	Date de péremption.....		<input type="checkbox"/> Ne Sais Pas						Mort	
	Classe Thérapeutique.....	Association Médicamenteuse (Nom et principe actif).....								Euthanasie	
										Inconnue	
										Autres évolutions**	
	Nom de la spécialité.....	Dose utilisée.....		<input type="checkbox"/> Oui						Guérison sans séquelle	
	Principe (s) actif (s).....	Voie d'administration.....		<input type="checkbox"/> Non						Guérison avec séquelles*	
	Forme Pharmaceutique.....	Date de péremption.....		<input type="checkbox"/> Ne Sais Pas						Mort	
	Classe Thérapeutique.....	Association Médicamenteuse (Nom et principe actif).....								Euthanasie	
										Inconnue	
										Autres évolutions**	

Cas N°

* : décrire les séquelles

**décrire les autres évolutions

Cas N°

* décrire les séquelles

**décrire les autres évolutions

ANNEXE 7

**FICHE 2 : ENREGISTREMENT DES CAS DE SUSPICIONS
D'INEFFICACITES SURVENUS CHEZ LES ANIMAUX
SUSCEPTIBLES D'ETRE IMPUTES A UN MEDICAMENT
VETERINAIRE**

Fiche 2 : Enregistrement des cas de suspicions d'inefficacité survenus chez les animaux susceptibles d'être imputés à un médicament vétérinaire

Fiche N° Questionnaire N° Date :/...../2013

Année	Médicament administré		Motif du traitement (diagnost. Symptom. Traitement)	Examen compl. (Confirmation du diagnostic)	Utilisat. selon notice	Animal				Inefficacité se traduit par :	Evolution	
						Esp.	Poids	Nb. Traité	Nb. (Susp. Ineff.)		Type d'évolution	Nb
	Nom de la spécialité..... Principe (s) actif (s)..... Forme Pharmaceutique..... Classe Thérapeutique.....	Dose utilisée..... Voie d'administration..... Date de péremption..... Association Médicamenteuse (Nom et principe actif).....		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne Sais Pas					<input type="checkbox"/> Une protection insuffisante par rapport à la maladie <input type="checkbox"/> Une aggravation des symptômes ou de la maladie <input type="checkbox"/> Un effet thérapeutique insuffisant aux doses usuelles <input type="checkbox"/> Absence d'effet thérapeutique <input type="checkbox"/> Autres*	Guérison sans séquelle Guérison avec séquelles** Mort Euthanasie Inconnue Autres évolutions***	
	Nom de la spécialité..... Principe (s) actif (s)..... Forme Pharmaceutique..... Classe Thérapeutique...	Dose utilisée..... Voie d'administration..... Date de péremption..... Association Médicamenteuse (Nom et principe actif).....		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne Sais Pas					<input type="checkbox"/> Une protection insuffisante par rapport à la maladie <input type="checkbox"/> Une aggravation des symptômes ou de la maladie <input type="checkbox"/> Un effet thérapeutique insuffisant aux doses usuelles <input type="checkbox"/> Absence d'effet thérapeutique <input type="checkbox"/> Autres*	Guérison sans séquelle Guérison avec séquelles** Mort Euthanasie Inconnue Autres évolutions***	

Cas N°.....

* : préciser.....

** : décrire les séquelles

*** : décrire les autres types d'évolutions.....

Cas N°.....

* préciser.....

** décrire les séquelles

*** décrire les autres types d'évolutions.....

ANNEXE 8

**FICHE 3 : ENREGISTREMENT DES CAS D'EFFETS
INDESIRABLES OU D'INTOXICATIONS CHEZ
L'HOMME, SUSCEPTIBLE D'ETRE IMPUTES A UN
MEDICAMENT VETERINAIRE**

FICHE3 : Enregistrement des cas d'effets indésirables ou d'intoxication chez l'homme, susceptible d'être imputés à un médicament vétérinaire										
Fiche N°.....						Date :..... /..... / 2013				
Questionnaire N°.....										
Date de survenue	N° du cas	Produit en cause	Personne exposée				Examens complémentaires *	Effets indésirables	Evolution	Nb
			Age	Profession	sexe	Voie d'exposition				
		Nom..... Principe(s) actif(s)..... Forme pharmaceutique..... Classe pharmaceutique.....							<input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles ** <input type="checkbox"/> Mort <input type="checkbox"/> Autre évolution*** <input type="checkbox"/> Inconnue	
		Nom..... Principe(s) actif(s)..... Forme pharmaceutique..... Classe pharmaceutique.....							<input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles** <input type="checkbox"/> Mort <input type="checkbox"/> Autre évolution*** <input type="checkbox"/> Inconnue	

Cas N°.....

* Examens complémentaires.....

**Décrire les séquelles.....

***Préciser autre évolution.....

Cas N°.....

* Examens complémentaires.....

**Décrire les séquelles.....

***Préciser autre évolution.....

ANNEXE 9

**FICHE 4 : ENREGISTREMENT DES CAS D'EFFETS
INDESIRABLES OU D'INTOXICATIONS CHEZ
L'HOMME, SUSCEPTIBLE D'ETRE IMPUTES A UN
MEDICAMENT VETERINAIRE**

FICHE4 : Enregistrement des cas d'effets indésirables ou d'intoxication chez l'homme, susceptible d'être imputés à un médicament vétérinaire											
Fiche N°.....						Date :...../...../ 2013					
Questionnaire N°.....											
Date de survenue	N° du cas	Produit en cause	Personne exposée					Examens complémentaires *	Effets indésirables	Evolution	Nb
			Age	Profession	sexe	Voie d'exposition	Nb				
		Nom..... Principe(s) actif(s)..... Forme pharmaceutique..... Classe pharmaceutique.....								<input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles ** <input type="checkbox"/> Mort <input type="checkbox"/> Autre évolution*** <input type="checkbox"/> Inconnue	
		Nom..... Principe(s) actif(s)..... Forme pharmaceutique..... Classe pharmaceutique.....								<input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles** <input type="checkbox"/> Mort <input type="checkbox"/> Autre évolution*** <input type="checkbox"/> Inconnue	

Cas N°.....

* Examens complémentaires.....

**Décrire les séquelles.....

***Préciser autre évolution.....

Cas N°.....

* Examens complémentaires.....

**Décrire les séquelles.....

***Préciser autre évolution.....

ANNEXE 10

**FICHE 5 : ENREGISTREMENT DES ECHOS DE CAS
D'EFFETS INDESIRABLES OU D'INTOXICATIONS CHEZ
L'HOMME, SUSCEPTIBLE D'ETRE IMPUTES A UN
MEDICAMENT VETERINAIRE**

FICHE5 : Enregistrement des échos de cas d'effets indésirables ou d'intoxication chez l'homme, susceptible d'être imputés à un médicament vétérinaire											
Fiche N°.....						Date :...../...../ 2013					
Questionnaire N°.....											
Date de survenue	N° du cas	Produit en cause	Personne exposée					Examens complémentaires *	Effets indésirables	Evolution	Nb
			Age	Profession	sexe	Voie d'exposition	Nb				
		Nom..... Principe(s) actif(s)..... Forme pharmaceutique..... Classe pharmaceutique.....								<input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles ** <input type="checkbox"/> Mort <input type="checkbox"/> Autre évolution*** <input type="checkbox"/> Inconnue	
		Nom..... Principe(s) actif(s)..... Forme pharmaceutique..... Classe pharmaceutique.....								<input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles** <input type="checkbox"/> Mort <input type="checkbox"/> Autre évolution*** <input type="checkbox"/> Inconnue	

Cas N°.....

* Examens complémentaires.....

**Décrire les séquelles.....

*** Préciser autre évolution.....

Cas N°.....

* Examens complémentaires.....

**Décrire les séquelles.....

***Préciser autre évolution.....

ANNEXE 11

**RESISTANCE ACQUISE TRES FREQUENTE CHEZ LES
ANIMAUX DE RENTE (> 20 % RESISTANCE)**

Résistance acquise très fréquente chez les animaux de rente (> 20 % résistance)
 (source : FOLIA VETERINARIA, 2002).

Espèce animale	Germe	Résistances acquises
Bovin	<i>Staphylococcus aureus</i> (mammite)	Pénicilline G, ampicilline, amoxycilline
	<i>Streptococcus uberis</i>	Macrolides-lincosamides
	<i>E. coli</i> (mammite)	Ampicilline-amoxycilline Tétracyclines
	<i>E. coli</i> (veaux)	Ampicilline-amoxycilline Amoxycilline-acide clavulanique Triméthoprim-sulfamidés Tétracyclines Néomycines Fluoroquinolones
	<i>Salmonella</i> Sérovar-dépendant	Ampicilline-amoxycilline Gentamicine (Typhimurium O5-) Triméthoprim Tétracyclines
	<i>Mannheimia (Pasteurella)</i> <i>haemolytica</i>	Ampicilline-amoxycilline Tétracyclines
	<i>E. coli</i> (hémolytique)	Ampicilline-amoxycilline Tétracyclines Triméthoprim-sulfamidés

Porc		Spectinomycine Apramycine
	<i>Salmonella</i>	Ampicilline-amoxycilline Tétracyclines
	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	Triméthoprim-sulfamidés
	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Triméthoprim-sulfamidés
	<i>Pasteurella multocida</i>	Aucune
	<i>Streptococcus suis</i>	Macrolides-lincosamides Sulfamidés Tétracyclines
	<i>Staphylococcus hyicus</i>	Macrolides-lincosamides Pénicilline G, ampicilline, amoxycilline
	<i>Brachyspira (Serpulina) sp.</i>	Macrolides, lincosamides, spectinomycine
Cheval	<i>E. coli</i>	Non prévisible parfois résistant, comme chez le porc

ANNEXE 12

ETUDES A REALISER POUR LA PHASE II, TIER A ET TIER B.

Tableau 5 : Etudes à réaliser pour la Phase II, Tier A et Tier B.

		Test
Tier A	Propriétés physico-chimiques	<p>Solubilité dans l'eau</p> <p>Constante de dissociation</p> <p>Spectre d'adsorption UV visible</p> <p>Température de fusion</p> <p>Pression de vapeur</p> <p>Coefficient de partage n-octanol/eau</p>
	Etude sur le devenir dans l'environnement	<p>Adsorption/désorption dans le sol (Kd/Koc)</p> <p>Biodégradation dans le sol (manière et taux)</p> <p>Dégradation dans le milieu aquatique</p> <p>Photolyse et hydrolyse (facultatif)</p>
	Etudes des effets sur le milieu aquatique	<p>Inhibition de la croissance des algues d'eau douce</p> <p>Test d'immobilisation des daphnies d'eau douce</p> <p>Toxicité aiguë sur poissons d'eau douce</p> <p>Inhibition de la croissance des algues d'eau de mer</p> <p>Toxicité aiguë sur crustacés d'eau de mer</p> <p>Toxicité aiguë sur poissons</p>

		d'eau de mer
	Etudes des effets sur le milieu terrestre	Test de transformation en azote (28 jours) Plantes terrestres, test de croissance Toxicité subaiguë/Reproduction des vers de terre
	Etudes des effets sur les bouses	Larves de Scathophaga stercoraria Larves de bousiers
Tier B	Si $\log K_{ow} > 4$	Test de bioconcentration chez les poissons
	Etudes des effets sur le milieu aquatique	Reproduction de Daphnia magna en eau douce Toxicité sur poissons d'eau douce immatures Toxicité sur invertébrés des sédiments d'eau douce Toxicité chronique ou reproduction des crustacés d'eau de mer Toxicité chronique sur poissons d'eau de mer Toxicité sur invertébrés des sédiments d'eau de mer

	Etudes des effets sur le milieu terrestre	Test de transformation en azote (100 jours, test tier A prolongé) Croissance des plantes terrestres (plus d'espèces) Tests sur vers de terre
	Etude des effets sur les bouses	Test sur insectes des bouses

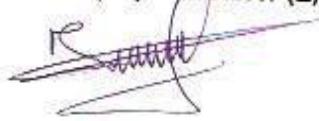
SERMENT DES VÉTÉRINAIRES DIPLÔMÉS DE DAKAR

« Fidèlement attaché aux directives de **Claude BOURGELAT**, fondateur de l'Enseignement Vétérinaire dans le monde, je promets et je jure devant mes Maîtres et mes Aînés :

- ❏ d'avoir en tous moments et en tous lieux le souci de la dignité et de l'honneur de la profession vétérinaire ;
- ❏ d'observer en toutes circonstances les principes de correction et de droiture fixés par le code de déontologie de mon pays ;
- ❏ de prouver par ma conduite, ma conviction, que la fortune consiste moins dans le bien que l'on a, que dans celui que l'on peut faire ;
- ❏ de ne point mettre à trop haut prix le savoir que je dois à la générosité de ma patrie et à la sollicitude de tous ceux qui m'ont permis de réaliser ma vocation.

Que toute confiance me soit retirée s'il advient que je me parjure ».

LE (LA) CANDIDAT (E)



VU
LE DIRECTEUR GENERAL
DE L'ECOLE INTER-ETATS
DES SCIENCES ET MEDECINE
VETERINAIRES DE DAKAR

VU
LE PROFESSEUR RESPONSABLE
DE L'ECOLE INTER-ETATS DES
SCIENCES ET MEDECINE
VETERINAIRES DE DAKAR

Prof JEROME BAKOU




VU
LE DOYEN
DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
DE L'UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP
DE DAKAR

LE PRESIDENT
DU JURY



Dr. Gervais Marcel DIOP
Professeur Titulaire UGAD
Service des Maladies Infectieuses
CHU de Fatick - DAKAR - Tél. 77 43 11 41
E-mail: gervaismarcel@ugad.edu.sn

VU ET PERMIS D'IMPRIMER _____
DAKAR, LE _____

LE RECTEUR, PRESIDENT DE L'ASSEMBLEE
DE L'UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP
DE DAKAR

RESUME

La présente étude effectuée au Togo avait pour objectif général de faire l'état des lieux sur la pharmacovigilance et la traçabilité du médicament vétérinaire au Togo. La méthodologie adoptée a consisté d'une part à une enquête exploratoire sur les textes réglementaires et les activités relatives à la pharmacovigilance et à la traçabilité vétérinaires au Togo. D'autre part, elle a consisté à une enquête descriptive transversale auprès de 24 acteurs de la filière du médicament vétérinaire répartis dans les communes de Lomé et de Dapaong. Cette Méthodologie de recherche avait pour but de recenser les cas d'évènements indésirables et d'estimer le degré de connaissance de ces acteurs sur la pharmacovigilance et sur la traçabilité du médicament vétérinaire.

Les résultats ont montré qu'il n'existe pas de système de pharmacovigilance ni de traçabilité du médicament vétérinaire au Togo. La réglementation pharmaceutique communautaire de l'UEMOA de 23 mars 2006 et le Décret national N° 2012-015/PR du 04 Avril 2012 mentionnent ces deux notions sans être très explicites. Au total, 24 cas d'évènements indésirables, 8 cas d'inefficacité présumés de médicaments vétérinaires chez l'animal et 6 cas d'effets indésirables survenus chez l'homme ont été recensés. Les cas d'évènements indésirables qui ont été signalés, l'ont surtout été aux collègues, jamais aux autorités compétentes. En ce qui concerne le niveau de connaissance des acteurs de la filière du médicament vétérinaire sur ces deux notions, 46% et 8% ne connaissent pas respectivement la définition de la pharmacovigilance et celle de la traçabilité du médicament vétérinaire. Par ailleurs, seulement 6% des acteurs enregistrent le numéro de lots des médicaments dans leur registre. Au vu de tous ces résultats, il est important que la mise en place des systèmes de pharmacovigilance et de traçabilité du médicament vétérinaire soit envisagée. Celle-ci ne sera effective qu'avec des campagnes de sensibilisation d'une part sur la pharmacovigilance vétérinaire et d'autre part sur l'importance de l'ordonnance mais aussi du registre d'élevage en matière de traçabilité.

**Mots clés : Médicaments vétérinaires - Effets indésirables –Inefficacité-
Pharmacovigilance – Traçabilité – Togo**



Auteur: Kongna KOMBATE

BP : 342 Tribunal de Lomé s/c Maître KOMBATE

E-mail: kombatveto@hotmail.fr

Tel: (+221) 77 224 27 88/ (+228) 93 28 92 98