

Avis et conclusions de la Commission nationale des médicaments vétérinaires

relatifs à la définition de l'anaphylaxie et à celles des différents termes qui s'y rapportent à utiliser dans la cadre de l'évaluation des déclarations d'effets indésirables.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA DEMANDE

Dans le cadre de l'expertise scientifique des déclarations de pharmacovigilance transmises par les titulaires d'AMM ou par les vétérinaires, les experts de l'ANMV s'appuient sur les lignes directrices applicables en pharmacovigilance vétérinaire (Volume 9B : http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-9/index_en.htm) qui prévoient notamment la transcription des signes cliniques rapportés selon une terminologie européenne standardisée (dictionnaire VeDDRA), en adéquation avec le narratif.

Dans leurs déclarations, les vétérinaires décrivent les signes qu'ils ont observés et/ou qui leur sont rapportés par le propriétaire de l'animal ou l'éleveur.

Dans un certain nombre de cas, le déclarant évoque lui-même la possibilité d'un « choc anaphylactique », d'une réaction d'hypersensibilité ou autres, et l'indique dans sa déclaration.

Dans d'autres cas, c'est l'expert, dans le cadre de son expertise scientifique de déclaration, qui, en fonction des éléments rapportés (délai d'apparition, symptômes, composition du médicament, etc...), émet l'hypothèse du mécanisme sous-jacent responsable de l'événement observé. Il transcrit alors les signes cliniques observés selon la terminologie VeDDRA.

Pour les troubles du système immunitaire en lien avec l'anaphylaxie, il dispose des termes suivants :

- Anaphylaxie ;
- Choc anaphylactique ;
- Réaction anaphylactoïde ;
- Réaction type anaphylactique ;
- Réaction allergique généralisée.

Le cas du « choc vagal » est particulier, car il peut ressembler à un choc anaphylactique en termes de symptomatologie et de circonstances d'apparition, mais ne relevant pas d'un trouble immunitaire, il ne figure pas dans cette catégorie de termes VeDDRA, ni dans aucune autre. Il ne peut donc, à l'heure actuelle, être traduit que par le terme général « choc », appartenant à la catégorie « troubles du système cardio-vasculaire ».

Par ailleurs, on constate que d'un expert à un autre (industriels ou autorités compétentes), l'interprétation des éléments de la déclaration en vue de son codage en « réaction de type anaphylactique », « choc anaphylactique », « réaction anaphylactoïde », « réaction type anaphylactique » ou autre, n'est pas la même.

L'objectif de ce travail est de définir les différents termes se rapportant à l'anaphylaxie et les critères permettant à l'évaluateur de la déclaration de décider du codage VeDDRA le plus approprié, et de préciser, s'il y a lieu, les signes cliniques rencontrés plus spécifiquement dans chaque espèce animale.

Enfin, bien que « choc vagal » ne figure pas actuellement dans les termes VeDDRA, il a été décidé de l'inclure également dans la réflexion afin, si cela est jugé pertinent, de proposer son ajout lors de la prochaine mise à jour de la liste VeDDRA.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) ».

La Commission nationale des médicaments vétérinaires (CNMV) s'est appuyée sur les compétences de son groupe de travail « anaphylaxie et terminologie » composé de quatre experts qui a rédigé un rapport initial.

Ce rapport a été présenté et validé lors de la réunion de la CNMV du 17 septembre 2013.

3. ANALYSE DU GROUPE DE TRAVAIL « ANAPHYLAXIE ET TERMINOLOGIE » DE LA CNMV

- Sur la définition de l'anaphylaxie et les différents termes qui s'y rapportent

Anaphylaxie :

Le terme vient du grec *ana*, en sens contraire, et *phylaxis*, protection. L'anaphylaxie peut se définir comme une réaction allergique grave qui apparaît rapidement, et qui engage le pronostic vital du patient. Il s'agit de la forme la plus grave du mécanisme d'hypersensibilité de type I. Cela présuppose une exposition préalable ou une préexistence de cellules immunitaires mémoires actives.

- La nature des signes cliniques

Les signes cliniques sont très variés. A côté des signes cliniques « isolés » ou associés à des degrés divers, il convient de rechercher les signes généraux qui sont toujours présents.

Signes généraux :

Le tableau clinique d'une anaphylaxie est le plus souvent dominé par la présence d'un état de choc (défaillance circulatoire aiguë systémique, altérant l'oxygénation et le métabolisme des différents tissus et organes, pouvant ainsi entraîner des lésions irréversibles) avec changement de coloration des muqueuses (pâles ou bleutées), modification du temps de remplissage capillaire, tachycardie, baisse de la pression artérielle systémique, et baisse ou perte de conscience.

En plus de ces signes généraux, peuvent apparaître des :

- Signes cutanés : urticaire ou érythème diffus, prurit, œdème
- Signes respiratoires :
 - appareil supérieur : jetage, congestion nasale, œdème de Quincke (spasme laryngé),
 - appareil profond : respiration sifflante, essoufflement, toux, dyspnée (tachypnée et/ou dyspnée obstructive expiratoire).
- Signes gastro-intestinaux : vomissements, diarrhées, douleurs abdominales.

Ces signes cliniques « isolés » peuvent ne pas être tous présents et leur absence ne permet pas d'exclure une anaphylaxie.

La réaction anaphylactique non traitée aboutit à un collapsus cardio-vasculaire.

- Le délai d'apparition des signes cliniques

L'anaphylaxie est une réaction allergique immédiate, qui survient toujours après une phase de sensibilisation de l'organisme (1^{ère} rencontre avec l'Ag déclenchant, appelé l'allergène, qui peut ne pas être connu, ni identifié par l'anamnèse et les commémoratifs). Elle est due à l'activation massive des mastocytes des tissus et des basophiles du sang qui induit en quelques secondes/minutes la libération massive d'histamine, d'héparine et de sérotonine à l'origine des symptômes. Cette activation est consécutive à la reconnaissance de l'allergène par les IgE spécifiques fixées sur les cellules (mastocytes et granulocytes basophiles, GNB).

- Leur gravité, leur évolution avec ou sans traitement et quel traitement ?

Une réaction anaphylactique peut s'aggraver très rapidement et être fatale si un traitement adapté n'est pas immédiatement instauré. Le traitement de choix d'un choc anaphylactique est l'adrénaline qui doit être administrée par voie intramusculaire ou sous cutanée le plus rapidement possible. L'hypovolémie relative liée à la vasodilatation et les désordres hydro-électriques associés doivent être compensés respectivement par un remplissage vasculaire et une complémentation électrolytique adaptée. Enfin, l'administration d'un glucocorticoïde d'action rapide comme la dexaméthasone est aussi indiquée. En effet, les corticoïdes par un effet stabilisant de membrane pourraient en outre limiter la dégranulation. Par ailleurs, il est démontré qu'en cas de faible réactivité vasculaire et de persistance d'une hypotension malgré le remplissage, les corticoïdes à dose physiologique pourraient resensibiliser le cœur et les vaisseaux à l'effet des catécholamines.

- Les lésions macroscopiques ou microscopiques observées à l'autopsie

Les lésions caractéristiques sont un œdème interstitiel tissulaire et une contraction des muscles lisses. Cependant, l'absence de lésions macroscopiques ne permet pas d'exclure une anaphylaxie.

Pour confirmer le diagnostic de choc anaphylactique, il convient de mesurer la concentration plasmatique d'histamine, ce qui n'est jamais réalisé en pratique.

- Le type de médicament incriminé

En théorie, n'importe quel médicament peut provoquer une réaction anaphylactique.

- L'historique médical de l'animal

Un animal ayant un antécédent de réaction allergique est plus à risque de faire un jour une réaction anaphylactique, notamment lors d'une réexposition à cet allergène. Néanmoins, l'anaphylaxie est par définition imprévisible.

➤ **Choc anaphylactique**

Le choc anaphylactique est l'expression clinique la plus aigüe d'une réaction d'anaphylaxie.

➤ **Réaction anaphylactoïde**

Une réaction anaphylactoïde est une réaction systémique violente survenant dès le premier contact avec un produit irritant, et ne faisant pas intervenir les IgE. La dégranulation des mastocytes et des GNB est consécutive à un effet direct du produit/médicament/toxique sur la cellule ou à l'activation de facteurs du complément, les anaphylatoxines (C3a et C5a). Il n'y a donc pas d'intervention de la réponse immunitaire spécifique. On utilise aussi le terme de réaction d'hypersensibilité non allergique. L'évolution clinique et les traitements sont similaires à ceux d'une réaction anaphylactique. D'un point de vue clinique, il est extrêmement difficile de faire la différence entre une réaction anaphylactoïde et une réaction anaphylactique systémique.

➤ **Réaction de type anaphylactique**

En l'absence d'éléments permettant de conclure entre réaction anaphylactique et réaction anaphylactoïde, on parle de réaction de type anaphylactique.

➤ **Réaction allergique généralisée**

La réaction allergique généralisée présente un mécanisme d'action identique à celui de la réaction anaphylactique systémique, mais elle est d'intensité plus modérée et n'engage pas le pronostic vital du patient. Elle fait donc intervenir les IgE et nécessite une sensibilisation préalable de l'organisme à l'allergène.

- **La nature des signes cliniques**

Similaires à ceux de la réaction anaphylactique mais cliniquement moins intense, n'aboutissant pas au collapsus cardiovasculaire.

- **Leur délai d'apparition**

Immédiat

- **Leur gravité, leur évolution avec ou sans traitement et quel traitement**

L'utilisation de l'adrénaline n'est pas nécessaire. Le traitement repose essentiellement sur l'administration de corticoïdes d'action rapide associés éventuellement à un antihistaminique. Il est important d'identifier l'allergène responsable afin de limiter les risques de récurrences (toujours cliniquement plus fortes que les précédentes).

- **Le type de médicament incriminé**

En théorie, toutes les molécules sont susceptibles d'entraîner une réaction allergique généralisée.

- **L'historique médical de l'animal**

L'apparition de la première réaction allergique est par définition imprévisible.

- Sur la définition du choc vagal

Malaise ou choc vagogénique (choc vagal, choc distributif)

Le malaise vaso-vagal résulte d'un déséquilibre des interactions des systèmes nerveux sympathique et parasympathique (vagal), conduisant à une hypertonie vagale à l'origine des symptômes et perturbations physiologiques : bradycardie, hypotension, hypoperfusion cérébrale. La perte de conscience peut résulter de ces altérations. Le pronostic vital est exceptionnellement engagé ; seule une lésion traumatique survenant lors de la chute durant la syncope peut mettre en danger l'animal. Le malaise vagal n'est pas directement lié au médicament mais à l'environnement du traitement (stress, douleur, peur).

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE LA CNMV

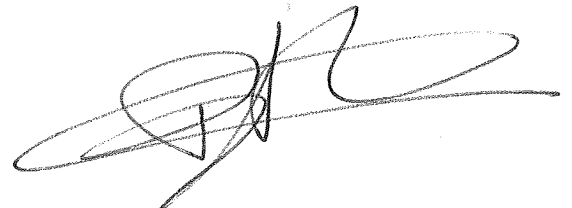
Les experts de la Commission nationale des médicaments vétérinaires endossent l'analyse et les définitions du groupe de travail, valident le fait que les signes cliniques sont très variés et sont non-spécifiques selon les espèces animales, qu'ils peuvent ne pas être tous présents, que leur absence ne permet pas d'exclure une anaphylaxie et que l'absence de lésions macroscopiques à l'autopsie ne permet pas d'exclure une anaphylaxie.

La réaction anaphylactique et la réaction anaphylactoïde n'étant pas différenciables cliniquement, les experts recommandent de retenir préférentiellement la terminologie VeDDRA : « réaction de type anaphylactique ».

Les experts de la Commission nationale des médicaments vétérinaires recommandent de proposer l'ajout de « malaise vagal » ou « choc vagal » lors de la prochaine mise à jour de la liste VeDDRA.

Un tableau récapitulatif est annexé à cet avis.

**Le Président
de la Commission nationale des
médicaments vétérinaires**



Bertrand FAROULT

MOTS-CLES

Médicament vétérinaire, effet indésirable, anaphylaxie, choc anaphylactique, choc anaphylactoïde, réaction allergique, choc vagal

ANNEXE

Tableau récapitulatif

	Cas grave	Apparition	Clinique	Mécanisme	Traitement	Médicaments responsables
Anaphylaxie Choc anaphylactique	oui	Immédiate Quelques minutes à quelques dizaines de minutes	Atteinte cardio-vasculaire Tachycardie Hypotension Collapsus Perte de conscience	Dégranulation mastocytes/GNB IgE dépendante	Adrénaline Remplissage vasculaire Corticoïdes Arrêt du médicament impliqué	Tous potentiellement
Réaction anaphylactoïde	oui	Immédiate Quelques minutes à quelques dizaines de minutes	Atteinte cardio-vasculaire Tachycardie Hypotension Collapsus	Dégranulation mastocytes/GNB IgE indépendante	Adrénaline Remplissage vasculaire Corticoïdes Arrêt du médicament impliqué	Tous potentiellement
Réaction allergique généralisée	non	Immédiate Evolution en plusieurs dizaines de minutes	Pas atteinte cardio-vasculaire Œdème Dyspnée Réaction cutanée Troubles gastro-intestinaux	Dégranulation mastocytes/GNB IgE dépendante	Corticoïdes Antihistaminiques Arrêt du médicament impliqué	Tous potentiellement
Choc vagal	non	Immédiate Quelques minutes	Bradycardie Hypotension Muqueuses pâles Pas d'œdème	Hypertonie vagale suite à douleur intense, peur, stress Prédisposition raciale	Généralement pas nécessaire. Atropine	