



HAL
open science

Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM.

Jean-Pierre Orand, Catherine Lambert, Sylviane Laurentie, Françoise Pichard, Luc Charles, Sandrine Guet, Nathalie Legrand, Delphine Barbot

► **To cite this version:**

Jean-Pierre Orand, Catherine Lambert, Sylviane Laurentie, Françoise Pichard, Luc Charles, et al.. Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM.. [Rapport de recherche] Anses. 2016, pp.1-70. hal-01398412

HAL Id: hal-01398412

<https://hal.science/hal-01398412>

Submitted on 17 Nov 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM

Système français de surveillance
et de pharmacovigilance
des médicaments vétérinaires

Rapport annuel 2015

Octobre 2016

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM

Système français de surveillance
et de pharmacovigilance
des médicaments vétérinaires

Rapport annuel 2015

Octobre 2016

Édition scientifique

Rédaction : Anses-Agence nationale du médicament vétérinaire
Jean-Pierre ORAND, Catherine LAMBERT, Sylviane LAURENTIE, Françoise PICHARD,
Luc CHARLES, Sandrine GUET, Nathalie LEGRAND, Delphine BARBOT



SOMMAIRE

RESUME	3
INTRODUCTION	5
I. La surveillance des établissements : principe, organisation et résultats	7
A. L'autorisation des établissements	7
1. Principes	7
2. Situation en 2015	9
3. Activité	9
B. La responsabilité des établissements	10
1. Un système de management de la qualité cohérent et adapté	11
2. Des moyens adaptés aux activités revendiquées	11
3. La maîtrise des activités à chaque maillon de la chaîne pharmaceutique	11
4. Une surveillance tout au long de la vie du médicament	12
C. L'inspection des établissements	14
1. Modalités	14
2. Les suites de l'inspection	17
3. Une stratégie d'inspection basée sur l'analyse de risque	18
4. Bilan 2015	19
5. Evolution	21
D. Perspectives 2016	24
II. La surveillance du marché : actions et résultats	26
A. Contrôle de la qualité des médicaments vétérinaires	26
1. Evaluation des défauts qualité et rappels de lots	26
2. Contrôle analytique de la qualité des médicaments vétérinaires en laboratoire	30
B. Contrôle de l'information relative aux médicaments	30
1. Contrôle de l'étiquetage et des notices	30
2. Contrôle de la publicité	31
C. Surveillance des falsifications de médicaments vétérinaires	32
D. Disponibilité des médicaments vétérinaires	33
1. Groupe de travail disponibilité du Réseau Français de Santé Animale	33
2. Ruptures d'approvisionnement	34

E.	Perspectives 2016.....	37
III.	Les données de pharmacovigilance	38
A.	Les données de pharmacovigilance	38
1.	Les déclarants et les circuits de déclaration.....	38
2.	Evolution du nombre de déclarations	39
B.	Les cas graves et non graves chez les animaux en 2015	40
1.	Répartition des cas par espèces	40
2.	Répartitions des effets indésirables déclarés par espèce et par classe thérapeutique	41
3.	Répartition des cas par type d'information	43
C.	Les actions spécifiques 2015	46
1.	Les actions de formation des vétérinaires	46
2.	Les actions de communication	46
3.	Le suivi des autorisations	49
D.	Perspectives 2016.....	50
IV.	Actions à l'international : rôle de centre collaborateur de l'OIE.....	52
A.	Inspection	52
B.	Contrôle de la qualité - contrefaçon	52
	CONCLUSION	53
	ANNEXES.....	56
	Annexe 1 - Les modifications d'AMM en lien avec la pharmacovigilance et notifiées en 2015	56
	Annexe 2 : Les modifications d'AMM à l'origine de déclaration de défauts qualité	63

RESUME

Le présent rapport s'attache à présenter les activités liées à la surveillance du marché post-AMM, englobant, comme les années précédentes le bilan d'activité de l'année 2015 pour la pharmacovigilance et présentant pour la première fois l'ensemble du dispositif de surveillance du marché des médicaments vétérinaires français, ainsi que les résultats obtenus en 2015.

Surveillance des établissements et du marché : présentation et bilan

Ce dispositif repose sur l'autorisation préalable et l'inspection des établissements pharmaceutiques vétérinaires par l'Anses dont les principes sont exposés dans la première partie du rapport. Le rapport présente également les résultats des contrôles et suivi réalisés par l'Anses, sur la base d'une analyse de risque, notamment le contrôle de la qualité pharmaceutique, le suivi de la disponibilité des médicaments vétérinaires mis sur le marché, les déclarations de défauts de qualité des fabricants, les rappels de lots et la surveillance des médicaments falsifiés.

En 2015, l'Anses-ANMV a suivi 529 établissements et ses inspecteurs en ont inspecté 69, dont 40 fabricants de médicaments vétérinaires, 15 distributeurs en gros de médicaments vétérinaires, 13 exploitants de médicaments vétérinaires, et un établissement de préparation d'autovaccin. Sur ces 69 inspections, 10 ont été conduites de manière inopinée. Tous les établissements inspectés par les inspecteurs de l'Anses ont été évalués conformes à l'issue de la procédure contradictoire, deux établissements se sont mis en conformité après mise en demeure. Des sanctions financières ont été prononcées à l'encontre d'un établissement. L'analyse qualitative des résultats d'inspection montre que des progrès significatifs ont été réalisés chez les fabricants en matière de surveillance et d'amélioration continue.

Chez les distributeurs en gros, le respect de la chaîne pharmaceutique en prévention des contrefaçons, la gestion des clients ayant-droits, le respect de la réglementation des stupéfiants sont satisfaisants, ainsi que la gestion des retours. La maîtrise de la chaîne du froid semble désormais acquise pour le colisage et la livraison.

Chez les exploitants, aucun écart critique n'a été relevé concernant la pharmacovigilance ; la logistique des médicaments thermosensibles et la gestion des réclamations/rappels et retraits de lots restent cependant perfectibles.

En 2015, 98 déclarations de défauts de qualité ont été reçues à l'Anses et 52 rappels de lots suivis. Le contrôle de l'étiquetage a porté sur 126 spécialités. 1270 documents publicitaires ont été examinés. Les travaux sur la cartographie de carences thérapeutiques par espèce animale, commencés en 2013, ont été achevés. Les modalités de déclaration des ruptures de marché ont été revues, se traduisant par des déclarations plus nombreuses et plus précoces au stade du risque de ruptures. Les déclarations ont porté majoritairement sur des vaccins et des médicaments destinés aux volailles.

Pharmacovigilance : le bilan 2015 des effets indésirables chez les animaux

Depuis 2011, le nombre de déclarations a augmenté de 39 %. En 2015, l'Anses-ANMV a enregistré dans sa base nationale 3857 cas d'effets indésirables chez les animaux, dont 47 % ont été jugés comme étant des effets indésirables graves¹.

Cette augmentation du nombre total de déclarations s'accompagne d'une évolution des circuits de déclaration avec notamment une montée en puissance de la transmission directe auprès de l'Anses-ANMV. En effet, ce circuit de transmission augmente de plus de 40 % tous les ans et les déclarants privilégient de plus en plus la télédéclaration (80 % des déclarations transmises directement à l'Anses-ANMV en 2015).

Plus de 90 % de ces déclarations sont envoyées par des vétérinaires praticiens. Celles transmises par les propriétaires d'animaux et les éleveurs représentent 7,4 %.

Comme les années précédentes, la très grande majorité des effets indésirables déclarés en 2015 concerne les carnivores domestiques avec près de 82 % des déclarations pour les chiens et les chats. Les déclarations chez les bovins représentent 8,9 % des déclarations. Pour les autres espèces, les déclarations représentent moins de 3 % par espèce.

La part relative des différentes classes thérapeutiques impliquées varie en fonction des espèces considérées. Chez les carnivores domestiques, la classe thérapeutique la plus souvent citée concerne les antiparasitaires. Chez les bovins, ce sont les vaccins qui sont le plus souvent mentionnés.

Les cas d'effets indésirables stricts chez l'animal sont toujours nettement prépondérants (90 %). Les suspicions de manque d'efficacité représentent 10 % des déclarations et les autres cas moins de 0,2 %. Toutefois, ces déclarations étant généralement des cas non graves, ils sont le plus souvent transmis à l'Anses-ANMV par les titulaires d'AMM, par l'intermédiaire de rapports périodiques et non au fur et à mesure de leur survenue.

En 5 ans, le nombre total de déclarations de manque d'efficacité a été multiplié par plus de 4 et en 2015, il atteint 363. Cette augmentation concerne l'ensemble des principales espèces.

Cette évolution pourrait témoigner d'une meilleure sensibilisation des vétérinaires (et des éleveurs) à ce volet de la pharmacovigilance, du fait des actions de communication et de formation mises en place ces dernières années.

Dans le cadre de la promotion de la pharmacovigilance auprès des vétérinaires, l'Anses-ANMV a poursuivi en 2015 ses différentes actions de formation et de communication auprès des vétérinaires avec en particulier des présentations dans différents congrès professionnels.

¹ : les déclarations qui sont prises en compte sont décrites au paragraphe III-A.

INTRODUCTION

L'Anses-ANMV, autorité compétente française pour les médicaments vétérinaires, a pour mission de veiller à la mise à disposition des prescripteurs et des détenteurs d'animaux de médicaments vétérinaires **sûrs, efficaces et de bonne qualité**.

Pour cela, elle évalue et gère les risques à chaque étape de la chaîne de commercialisation des médicaments vétérinaires en s'appuyant sur :

- **l'autorisation administrative préalable de tout médicament et de tout opérateur industriel** exerçant des activités pharmaceutiques, par l'Anses-ANMV;
- **la responsabilité première du fabricant** de s'assurer de la qualité des médicaments qu'il met sur le marché et d'informer l'Anses-ANMV de tout élément dont il n'aurait connaissance qu'après la libération du lot, susceptible de remettre en cause leur qualité;
- **la responsabilité de l'Anses-ANMV de réaliser une surveillance du marché pertinente**, au moyen d'inspections sur site et de contrôles de la qualité des médicaments mis sur le marché. L'Anses-ANMV réalise également l'évaluation des déclarations de défaut de qualité et surveille les effets indésirables des médicaments vétérinaires.

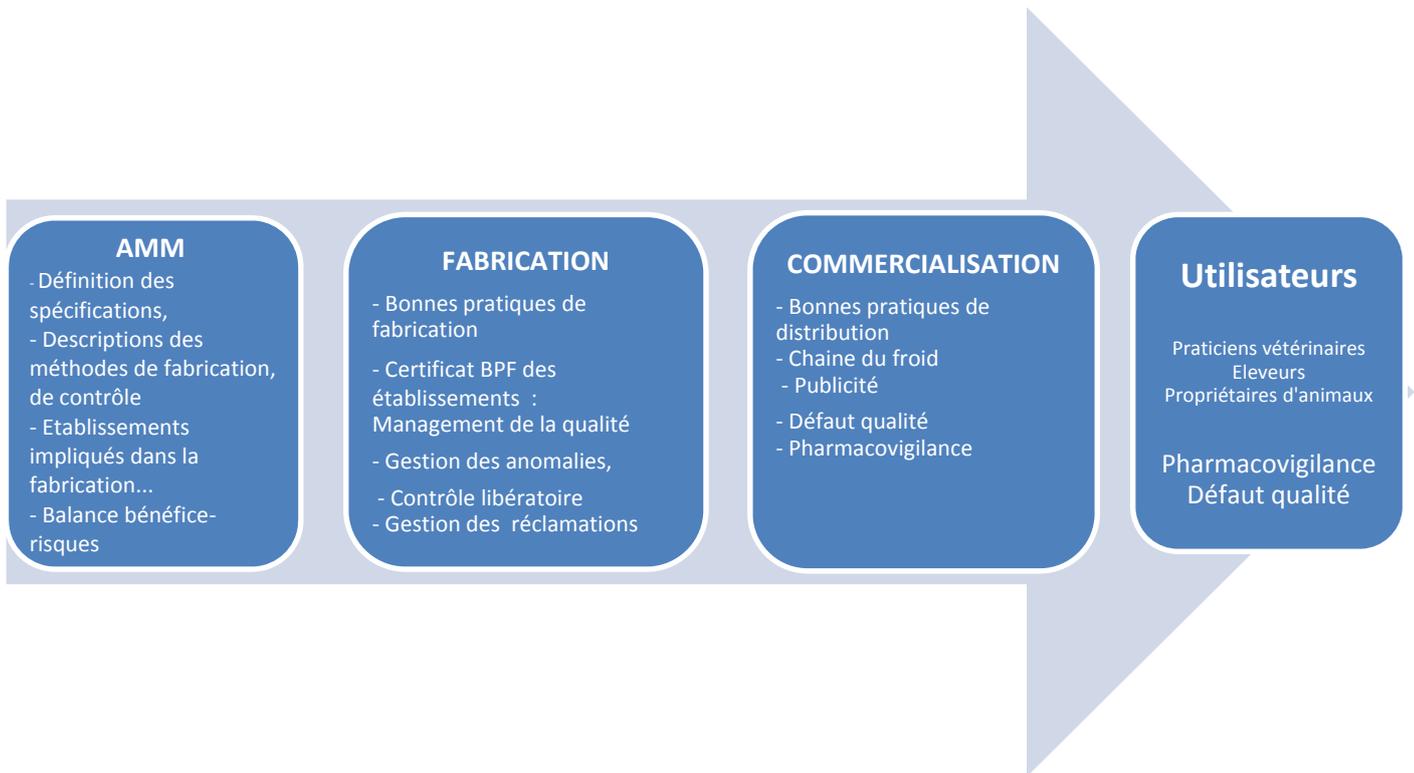


Figure 1 : Les étapes de la surveillance de la chaîne de vie du médicament vétérinaire

En cas de danger pour la santé publique, l'agence dispose de pouvoirs de police administrative et de police sanitaire. Elle peut intervenir rapidement et prendre des mesures pouvant aller jusqu'au retrait des médicaments sur le marché, au retrait ou à la modification des autorisations. La nature et l'étendue des mesures engagées sont déterminées sur la base d'une analyse de risque et d'une étude d'impact.

Les activités de surveillance post-AMM ont connu un **développement renforcé** depuis quelques années, notamment à la suite des missions d’audits conduites par le gouvernement à l’Anses-ANMV depuis 2011, à la fois dans le domaine de la pharmacovigilance et dans celui de la surveillance du marché en réponse aux crises sanitaires observées dans le médicament à usage humain.

Il est à noter que l’Anses-ANMV a obtenu une certification selon les spécifications de la norme de référence ISO 9001 pour l’ensemble de ses activités. Dans ce cadre, l’ensemble de ses activités fait l’objet d’un management de la qualité.

Les résultats obtenus pour la pharmacovigilance ont fait l’objet de rapports annuels depuis 2012, disponibles sur le site de l’Anses.

Cette année, l’objectif du présent rapport est de présenter, outre le bilan d’activité de l’année 2015 pour la pharmacovigilance, **l’ensemble du dispositif de surveillance du marché, ainsi que les résultats obtenus.**

I. La surveillance des établissements : principe, organisation et résultats

La réglementation applicable au médicament vétérinaire vise à **garantir l'intégrité du médicament tout au long de la chaîne de distribution** et à **garantir sa qualité, son innocuité et son efficacité**.

En effet, par principe, un médicament ne peut être commercialisé que s'il a fait l'objet d'une autorisation, s'il a été fabriqué dans un établissement autorisé selon les modalités définies dans son autorisation, mis à disposition par l'intermédiaire d'un distributeur en gros autorisé pour cette activité à un ayant droit qui en assurera la délivrance. Les établissements intervenant dans la fabrication d'un médicament sont mentionnés dans son autorisation de mise sur le marché (AMM) et peuvent être situés hors de France.

L'Anses-ANMV autorise, inspecte et certifie l'ensemble des établissements pharmaceutiques vétérinaires situés en France qui interviennent dans la chaîne du médicament vétérinaire, de la fabrication à la distribution en gros. Elle surveille leur fonctionnement, conformément aux bonnes pratiques qui leur sont applicables, et gère les suites d'inspection (certification ou fermeture de l'établissement). Elle s'assure de la qualité et des conditions de commercialisation des médicaments mis sur le marché (contrôle analytique, publicité, contrefaçon, rupture, rappels de lots...).

A. L'autorisation des établissements

1. Principes

Tout établissement exerçant une activité pharmaceutique dans l'Union européenne doit être titulaire d'une **autorisation**. Celle-ci est délivrée par l'autorité compétente de l'état membre où il est situé pour les activités qu'il réalise, même si les médicaments sont destinés exclusivement à l'exportation en dehors de l'Union européenne.

La liste des établissements autorisés en Europe est publique et consultable sur le site de l'agence européenne du médicament (EMA), sous la forme d'une **base de données EudraGMDP**². Cette base est commune au secteur de médicament à usage humain et au secteur vétérinaire, de la fabrication à la distribution en gros, certains établissements ayant une activité mixte (médicament à usage humain et médicament vétérinaire). Les activités autorisées pour chaque établissement sont détaillées ainsi que, le cas échéant, les mesures de restrictions en cours. La liste des établissements pharmaceutiques vétérinaires situés en France est également consultable dans la base de données Etavet accessible sur le site de l'Anses³.

Les dispositions communautaires ont été **transposées** en droit national dans le **Code de la santé publique**⁴.

Celui-ci distingue **14 catégories d'établissements** pharmaceutiques vétérinaires, selon l'activité⁵ exercée et selon la catégorie de médicaments. Un établissement peut relever de plusieurs catégories.

² <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/common/searchSites.do>

³ <https://www.anses.fr/>

⁴ Notamment à articles L.5142-1 à L.5142-3 et R.5142-1

Il dispose dans ce cas d'une seule autorisation d'ouverture listant précisément chacune des activités autorisées et le type de médicaments. Une catégorie particulière, l'exploitant, a été définie en France pour encadrer et suivre les activités d'exploitation commerciale des entreprises qui distribuent en France, à partir d'un pays de l'Union européenne, des médicaments, sans les fabriquer. Ces établissements sont autorisés à réaliser des opérations de vente en gros, de publicité, d'information, de pharmacovigilance et de suivi des lots pour le compte du ou des titulaires d'AMM correspondantes. Les exploitants sont **responsables de la mise sur le marché** des médicaments (RMM) pour lesquels ils sont titulaires de l'AMM ou pour lesquels le titulaire d'AMM leur a confié l'exploitation.

Les autorisations sont délivrées à des entreprises pour des établissements pharmaceutiques vétérinaires où les activités sont **effectivement réalisées**, sur la base d'un **dossier descriptif détaillé** notamment des locaux, de l'équipement, des matériels envisagés et du fonctionnement. Le personnel doit être qualifié et en nombre suffisant pour réaliser l'ensemble des opérations, sous la responsabilité du pharmacien ou du vétérinaire responsable désigné. L'autorisation devient caduque au-delà de deux ans si l'activité n'a pas démarré. Elle peut également être remise en cause en l'absence d'activité.

Une fois autorisés, les établissements doivent fonctionner selon les règles édictées par le code de la santé publique et précisées par différents **guides de bonnes pratiques** selon le type d'activité exercées⁶ (BPx). Ces textes sont opposables et servent de référentiels pour l'inspection. En effet, tous les établissements autorisés font l'objet d'**inspection**, selon une périodicité fixée par la réglementation⁷.

Une fois autorisé, l'établissement déclare toutes les **modifications substantielles** qu'il envisage de réaliser, préalablement à leur mise en œuvre, afin d'en obtenir l'autorisation⁸. Les changements de nature administrative et modifications non substantielles sont déclarés dans le mois qui suit⁹. Chaque année, les établissements transmettent à l'Anses-ANMV un état récapitulatif de leur activité de l'année précédente.

⁵ Art. R. 5142-1 du CSP

⁶ Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments vétérinaires BPF/Bonnes Pratiques de Distribution BPD/ Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution des Aliments Médicamenteux BPF/DAM

⁷ Par décision du Directeur de l'Anses, pour la France, et selon une base harmonisée au niveau européen : 3 ans pour les fabricants, 4 ans pour les distributeurs en gros

⁸ Art R. 5142-9 du CSP

⁹ Article R. 5142-9 du CSP et arrêté du 20 avril 2012

2. Situation en 2015

Au 31 décembre 2015, 529 établissements pharmaceutiques vétérinaires bénéficient d'une autorisation d'ouverture pour une ou plusieurs activités. 222 établissements disposent également d'une autorisation délivrée par l'ANSM pour le médicament à usage humain dont 54 fabricants de médicaments, 7 exploitants et 161 distributeurs en gros.

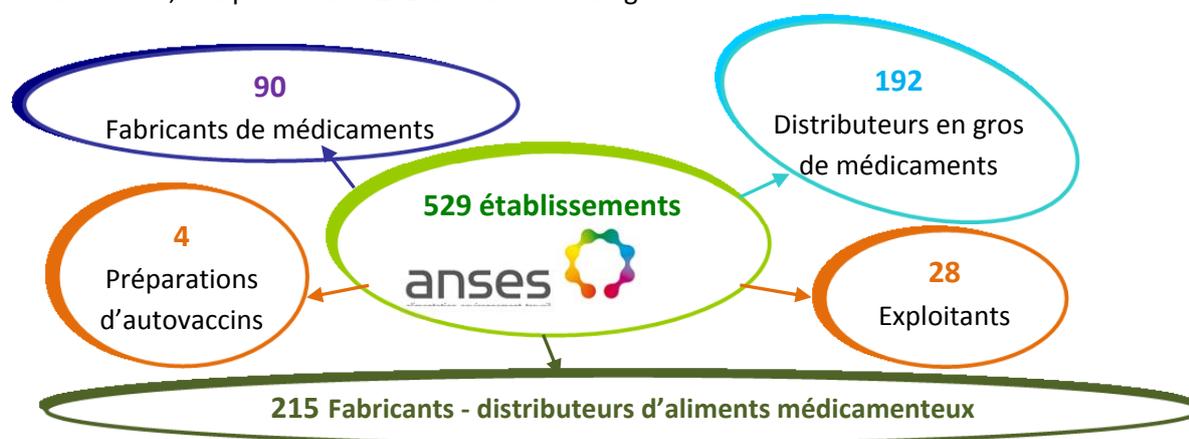


Figure 1 : répartition des établissements pharmaceutiques vétérinaires autorisés en France en 2015, selon leur activité principale.

3. Activité

Le tableau ci-dessous présente, pour l'année 2015, le nombre de décisions délivrées ou refusées.

	Autorisation d'ouverture	Modification substantielle	Déclaration administrative
Délivrée	10 ¹⁰	60 ¹¹	122 ¹²
Refusée	0	3	7 non prises en compte

Tableau 1: Activité en autorisation pour 2015

Une **tendance à la réduction** du nombre d'établissements est observée depuis plusieurs années avec une diminution plus sensible dans la filière aliments médicamenteux. Le nombre de fabricants de médicaments est quant à lui stable.

¹⁰ Dont 3 fabricants de médicaments vétérinaires, 6 exploitants ou distributeurs de médicaments vétérinaires et 1 fabricant d'aliments médicamenteux

¹¹ Dont 49 fabricants de médicaments vétérinaires, 5 exploitants ou distributeurs de médicaments vétérinaires et 6 fabricants distributeurs d'aliments médicamenteux

¹² Dont 45 fabricants de médicaments vétérinaires, 52 distributeurs de médicaments vétérinaires et 25 fabricants distributeurs d'aliments médicamenteux

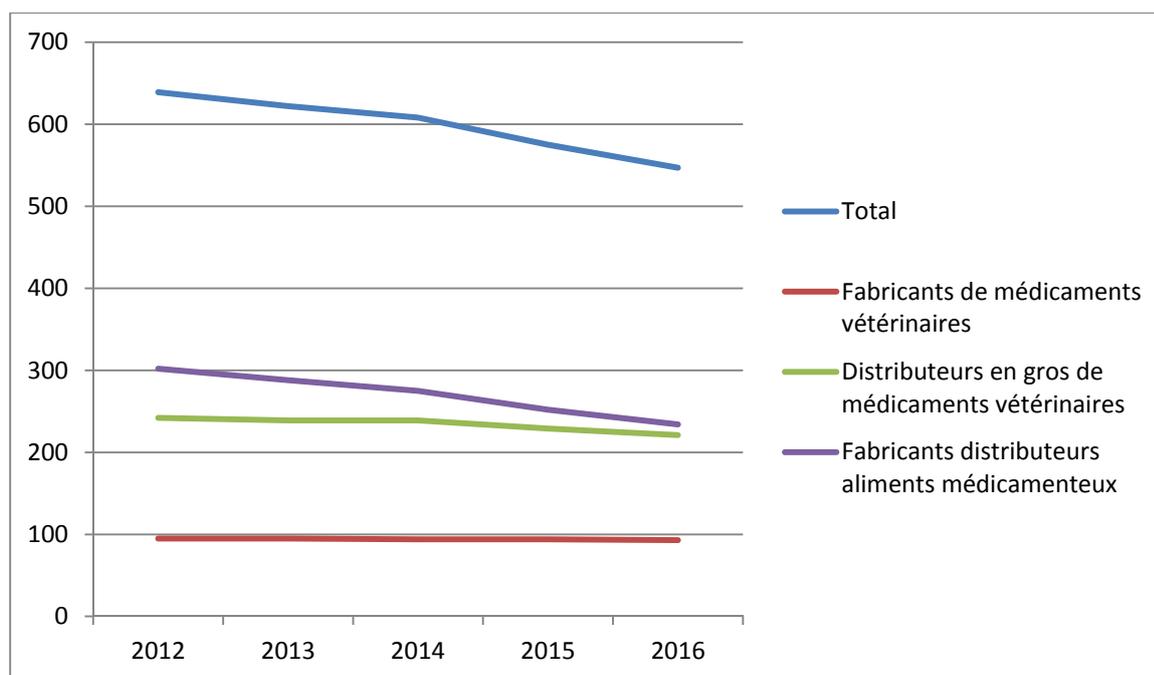


Figure 2: Evolution du nombre d'établissements pharmaceutiques vétérinaires

B. La responsabilité des établissements

Afin d'assurer la garantie de la santé publique tout au long de la chaîne de vie du médicament vétérinaire et durant toute la durée de vie des médicaments mis sur le marché, les établissements sont passés **d'une obligation de moyens à une obligation de résultats**, concept introduit par modifications successives des Bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires depuis 2010 et l'introduction de l'analyse de risque dans les Bonnes pratiques de distribution en gros depuis 2015, applicables en 2016..

Dans chaque établissement, le respect de ces obligations est placé sous la responsabilité d'un pharmacien ou d'un vétérinaire désigné, le **responsable pharmaceutique**. Garant des activités spécifiquement liées à la santé publique, il partage, à ce titre, la responsabilité légale des activités de l'entreprise avec le Directeur Général ou le Président de la société et engage sa responsabilité personnelle. Il peut, à ce titre, faire l'objet de poursuites pénales, civiles ou ordinaires. A ce titre, la loi lui impose d'alerter les autorités sanitaires s'il fait face à des difficultés dans l'exercice de ses attributions.

Interlocuteur des autorités sanitaires, le responsable pharmaceutique organise et supervise toutes les activités et personnes concernées de l'établissement, afin d'en assurer le bon fonctionnement. Le responsable pharmaceutique contribue à la maîtrise globale des risques par la mise en place de moyens adaptés à son activité, organisés autour d'un système de management de la qualité cohérent et supporté par un dispositif de surveillance du médicament tout au long de sa vie,

1. Un système de management de la qualité cohérent et adapté

Le responsable pharmaceutique s'assure en premier lieu de la mise en place d'un système de management de la qualité cohérent et adapté à l'activité de l'établissement (fabrication, distribution, exploitation – médicaments stériles, non stériles, vaccins, etc.), intégré au fonctionnement et documenté. Le système de management de la qualité doit permettre de garantir, notamment par l'application de procédures et d'enregistrements, que le médicament fabriqué est de qualité conforme à son autorisation, donc sûr et efficace et qu'il est stocké puis transporté dans des conditions conformes à son autorisation, si nécessaire sous couvert du froid. Le système de management de la qualité doit en apporter la preuve. A cet effet, l'organisation est clairement définie et les responsabilités décrites. Un système d'enregistrement et de traitement des réclamations clients et des anomalies est mis en place ainsi qu'un processus de surveillance et d'amélioration. Des auto-inspections couvrant l'ensemble de l'activité sont conduites régulièrement.

2. Des moyens adaptés aux activités revendiquées

Les locaux, les équipements et les matériels doivent être adaptés aux activités exercées et conçus pour éviter les risques de contamination et de contamination croisée. Le personnel, en nombre suffisant, est formé et qualifié. Les installations et les équipements sont qualifiés et font l'objet d'une maintenance préventive régulière. Le fonctionnement est maîtrisé. Les procédés sont validés, en intégrant le scénario du cas le plus défavorable. La désinfection et l'élimination des déchets et des effluents sont conçus de façon à prévenir tout risque pour le médicament et pour l'environnement. L'impact de tout changement sur l'organisation est évalué avant mise en œuvre.

3. La maîtrise des activités à chaque maillon de la chaîne pharmaceutique

a) Lors de la fabrication

Chez les fabricants, la maîtrise de la fabrication commence **dès l'approvisionnement** en matières premières et articles de conditionnement et se poursuit **jusqu'à la libération de chaque lot de produit fini**. La sélection et le suivi des fournisseurs de matières premières et d'articles de conditionnement permettent de garantir qu'ils proviennent de la chaîne d'approvisionnement légale. Un contrôle est effectué sur chaque livraison, avant toute utilisation, pour s'assurer de leur qualité et de leur intégrité. En cours de fabrication, des contrôles sont réalisés sur des produits intermédiaires pour surveiller les étapes délicates de la production et sur chaque lot de produits finis. Des échantillons sont conservés. Une personne qualifiée vérifie et certifie que chaque lot produit répond aux exigences de l'AMM avant de le libérer.

Des **revues qualité périodiques ou continues** de tous les médicaments, y compris ceux qui sont exclusivement destinés à l'exportation en dehors de l'Union européenne, sont régulièrement menées. Ces revues prennent en compte l'ensemble des éléments et informations disponibles telles que réclamations, défauts qualité ou anomalies. Elles visent à vérifier la répétabilité des procédés existants, la pertinence des spécifications en cours pour les matières premières et les produits finis.

Elles ont également pour objectif d'identifier les améliorations à apporter aux produits et aux procédés.

b) Lors du stockage et du transport

La logistique des médicaments vétérinaires est devenue de plus en plus complexe et implique de nombreux intervenants. Chacun d'entre eux est responsable des médicaments vétérinaires qu'il prend en charge et doit assurer la continuité de la chaîne pharmaceutique, de la bonne traçabilité des produits en cas de rappel de lot et de la chaîne du froid pour les produits thermosensibles. A ce titre, il doit s'assurer de les maintenir en continu dans les conditions fixées par leur AMM afin d'en préserver l'intégrité et la qualité pharmaceutique.

4. Une surveillance tout au long de la vie du médicament

Après la libération des lots, une surveillance des médicaments mis sur le marché est assurée par le fabricant et par le responsable de la mise sur le marché, titulaire de l'AMM ou exploitant.

a) Déclaration des défauts qualité

Chaque établissement a l'obligation de mettre en œuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations concernant les médicaments supposés défectueux qu'il fabrique ou qu'il commercialise et de déclarer à l'agence tout incident susceptible d'entraîner un risque pour la santé publique ou pour l'environnement, en indiquant les pays de destination. Chez le fabricant, la stabilité des médicaments vétérinaires est surveillée jusqu'à la date de péremption, dans les conditions de stockage indiquées sur l'étiquetage, afin de s'assurer qu'ils restent d'une qualité constante dans les limites fixées par leur AMM.

Un système de rappel des médicaments est prévu par tous les établissements, qu'ils soient fabricants, distributeurs ou exploitants, en vue de retirer rapidement et efficacement du marché tout médicament défectueux ou suspecté de l'être. Ces rappels sont réalisés après information de l'Anses-ANMV et mis en œuvre tout au long de la chaîne pharmaceutique, sous la responsabilité de l'exploitant.

b) Un système de pharmacovigilance approprié et effectif.

Toute entreprise exploitant un médicament vétérinaire doit mettre en place un système de pharmacovigilance pour recueillir, enregistrer et faire une évaluation scientifique des informations relatives aux effets indésirables susceptibles d'être dus aux médicaments qu'elle a mis sur le marché. Ce système doit être approprié, effectif et documenté.

Il concerne :

- tous les médicaments vétérinaires disposant d'une AMM ou d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou d'une autorisation d'importation parallèle
- les autovaccins
- les médicaments homéopathiques.

Son périmètre englobe :

- les effets indésirables sur les animaux suite à l'administration d'un médicament vétérinaire ou d'un médicament à usage humain dans le cadre de la cascade,

- les effets indésirables sur les êtres humains suite à l'exposition à un médicament vétérinaire,
- les suspicions de manque d'efficacité,
- les problèmes de temps d'attente et de résidus dans les denrées alimentaires d'origine animale,
- les problèmes environnementaux.

Ce système est placé en permanence sous la responsabilité d'une personne qualifiée justifiant d'une expérience en matière de pharmacovigilance, le **responsable de pharmacovigilance**. Il transmet sans délai à l'agence les déclarations d'effets indésirables graves. Il rédige et transmet le rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR : Periodic Safety Update Report). Le PSUR contient l'ensemble des données de pharmacovigilance recueillies par le laboratoire sur le plan national et international pendant la période considérée et contient une évaluation scientifique des bénéfices et risques présentés par le(s) médicament (s) concerné(s). Le responsable de pharmacovigilance répond à toute demande de l'Anses-ANMV et lui communique toute information présentant un intérêt pour l'évaluation bénéfice-risque du médicament. Il propose le plan de gestion de risques, pour les médicaments qui y sont soumis.

C. L'inspection des établissements

Tous les opérateurs industriels intervenant dans la chaîne pharmaceutique sont régulièrement inspectés par l'autorité compétente. Ces inspections visent à s'assurer de leur conformité à la réglementation et du respect de leurs obligations.

1. Modalités

a) Catégories d'établissements pharmaceutiques vétérinaires

Les missions d'inspection des établissements et des ayants droits sont réparties entre plusieurs services de l'Etat, selon la catégorie de l'établissement¹³.

Activité	Anses-ANMV	ARS	DD(CS)PP Agriculture	DD(CS)PP DGCCRF
Fabrication, importation, exportation, exploitation de médicaments vétérinaires				
Distribution en gros de médicaments vétérinaires mixtes (à usage humain et vétérinaires)				
Distribution en gros exclusifs de médicaments vétérinaires				
Distribution d'aliments médicamenteux				
Fabrication, importation et exportation d'aliments médicamenteux				
Préparation à la ferme des aliments médicamenteux (agrément préfectoral)				
Distribution en gros d'antiparasitaires externes pour animaux de compagnie				
Préparation d'autovaccins à usage vétérinaire				
Officine de pharmacie : délivrance au détail et préparation extemporanée				
Cabinets et cliniques vétérinaires : délivrance au détail et préparation extemporanée				
Groupements agréés d'éleveurs : délivrance au détail				
Délivrance au détail des antiparasitaires externes pour animaux de compagnie hors circuits éthique				

Tableau 2: répartition des compétences d'inspection dans le domaine du médicament vétérinaire (circulaire du 7 octobre 2003)

L'inspection des établissements pharmaceutiques à activités vétérinaires exclusives sont du seul ressort de l'inspecteurat de l'Anses-ANMV.

¹³ La circulaire DGS/DGAL/DGCCRF/2003/ 475 du 07 octobre 2003 relative à la répartition des inspections en matière de pharmacie vétérinaire

Les établissements de fabrication de médicaments vétérinaires mixtes, également autorisés pour la fabrication des médicaments à usage humain, sont inspectés par l'ANSM seul, ou par l'ANSM et l'Anses-ANMV en inspection conjointe ou par l'Anses-ANMV seule.

Les inspections des distributeurs en gros à activité mixte sont conduites par les pharmaciens inspecteurs des agences régionales de santé. Les inspections de la filière aliments médicamenteux sont conduites par les inspecteurs des services déconcentrés du ministère en charge de l'agriculture. L'Anses-ANMV reçoit l'ensemble des rapports d'inspection conduites par ces inspectorats externes à l'Anses et gère les suites pour tous les établissements.

b) Objectifs

L'inspection vise à établir un niveau de confiance dans la qualité des pratiques et à s'assurer de la maîtrise des risques liés aux activités des établissements.

Chaque type d'inspection vise les risques spécifiques identifiés pour l'activité considérée :

L'inspection des sites de fabrication a pour objectif de vérifier leur aptitude à produire des médicaments vétérinaires en conformité avec les règles de bonnes pratiques et avec leur autorisation de mise sur le marché. Elle peut être réalisée en passant en revue l'établissement et son activité dans leur ensemble, ou bien, en les évaluant via la revue des conditions de fabrication d'un médicament donné. On parlera d'inspection système dans le premier cas et d'inspection produit dans le second ;

L'inspection des distributeurs en gros vise à s'assurer de leur aptitude à stocker et maintenir les médicaments vétérinaires dans des conditions qui n'altèrent pas leur intégrité et leur qualité, et à gérer les flux jusqu'à l'ayant droit (vétérinaire, pharmacien, groupement d'élevage agréé).

L'inspection des fabricants d'aliments médicamenteux, vise en particulier le risque de contamination croisée et le risque lié à l'hétérogénéité du mélange.

Dans tous les cas, l'inspecteur examine si les personnels, les moyens, les systèmes et les installations mis en place par le responsable de l'établissement permettent de répondre à ses obligations en matière de fabrication, d'exploitation ou de distribution et il en vérifie l'efficacité. Les non-conformités qui peuvent constituer un risque pour la santé publique sont transmises sans délais à l'établissement, en vue d'une correction.

In fine, le but de l'inspection est de s'assurer de la conformité des établissements aux BPx, que celle-ci ait été constatée au cours de l'inspection ou qu'elle ait été obtenue à la suite de l'inspection par mise en conformité ou sur engagements. La conformité des fabricants aux BPF se traduit par l'émission d'un certificat BPF¹⁴.

¹⁴ Selon un modèle européen

c) Référentiels

Le référentiel réglementaire sur lequel s'appuie l'inspecteur comprend :

- des textes de portée générale: code de la santé publique, code rural et de la pêche, code de la consommation, code pénal
- des textes spécifiques à chacune des activités :
 - o pour la fabrication des médicaments vétérinaires :
 - La Pharmacopée Européenne,
 - La décision n°2015-03-076 du 11 mars 2015, relative aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires,
 - o pour l'exploitation et la distribution des médicaments vétérinaires :
 - La décision n° 2014-01-31 du 5 mars 2014 relative aux bonnes pratiques de pharmacovigilance vétérinaire,
 - La décision n°2015-06-182 du 24 juin 2015 relatif aux bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments vétérinaires,
 - o pour la préparation d'autovaccins :
 - L'arrêté ministériel du 6 mars 2008 relatif aux bonnes pratiques de préparation des autovaccins à usage vétérinaire,
 - o pour la fabrication et la distribution des aliments médicamenteux :
 - La décision du directeur général de l'AFSSA du 12 février 2007 relative aux bonnes pratiques de fabrication et de distribution des aliments médicamenteux, modifiée par décision du directeur général de l'Anses du 25 octobre 2012.

d) Fréquence

La périodicité des inspections est fixée par la réglementation, selon la catégorie d'établissement¹⁵ et varie de 3 à 4 ans. A l'issue de ce pas de temps, la totalité des établissements d'une catégorie donnée doit avoir été inspectée, permettant l'établissement d'un bilan.

Pour les fabricants de médicaments vétérinaires, elle est modulable de 3 à 5 ans selon l'évaluation du niveau de risque, les priorités thématiques d'inspection fixées par le directeur de l'Anses-ANMV et les commandes de l'EMA pour les sites internationaux ou pour les inspections de pharmacovigilance.

e) Équipe d'inspection et durée

Pour pouvoir conduire des inspections, les inspecteurs de l'Anses doivent être titulaire d'un diplôme de pharmacien ou de vétérinaire et avoir été habilités par le directeur général de l'Anses à l'issue d'une qualification initiale. Celle-ci vise à les doter des compétences spécifiques à l'exercice d'inspection de certification dans les domaines d'activité de l'Anses-ANMV. La vérification de leurs acquis est ensuite périodiquement assurée au moyen de supervisions, par des inspecteurs habilités en exercice, désignés en raison de leurs connaissances et de leur expérience professionnelle du ou des domaines concernés.

Les inspections sont conduites par un inspecteur ou par une équipe de deux inspecteurs, avec la possibilité d'inclure un expert technique ou un inspecteur en cours de formation. La durée d'une inspection varie d'une demi-journée à trois jours. La taille de l'équipe et la durée dépendent du type

¹⁵ Décision du directeur général de l'AFSSA (désormais Anses) du 17 septembre 2008 fixant la périodicité des inspections des établissements pharmaceutiques vétérinaires

d'activité inspectée, notamment des formes pharmaceutiques des médicaments fabriqués et de la taille du site.

Quelles que soient les catégories d'établissements, la majorité des inspections est annoncée et une fraction est réalisée de manière inopinée. Les inspections sont généralement planifiées à l'avance mais peuvent être diligentées pour répondre à une problématique particulière, ponctuelle et urgente, à la suite d'un événement, d'une déclaration de défaut qualité ou d'une plainte. On parle dans ce cas d'inspection pour cause.

2. Les suites de l'inspection

Chaque inspection fait l'objet d'un rapport, communiqué à l'inspecté. Lorsqu'une inspection est menée par deux inspecteurs, l'inspecteur associé assure le contrôle qualité de la mission. Lorsqu'une inspection est réalisée par un seul inspecteur, son rapport est relu par un autre inspecteur habilité. Cette relecture est tracée.

Les constats de divergences par rapport au référentiel, relevés par les inspecteurs, y sont décrits de manière factuelle et documentée, et signalés comme écarts. Ils sont classés, selon la nomenclature proposée dans le format européen, en 3 catégories : écart critique, écart majeur ou autre écart risque. Après avoir réalisé un diagnostic de risque, l'inspecteur exprime dans la conclusion son avis sur la conformité générale de l'organisme aux référentiels de bonnes pratiques. Le rapport est adressé au responsable pharmaceutique de l'entreprise inspectée. Celui-ci peut faire valoir ses observations dans un délai de 15 jours et contester les écarts relevés ou proposer des mesures correctives, assorties d'un délai de réalisation.

Les réponses de l'établissement, signées et transmises par le pharmacien ou le vétérinaire responsable, sont analysées par les inspecteurs pour être acceptées ou discutées avec l'inspecté. A l'issue de cette procédure contradictoire, les engagements définitifs de l'établissement et les conclusions des inspecteurs sont inclus dans le rapport définitif d'inspection.

Si aucun écart n'a été relevé lors de l'inspection ou si les engagements de mesures correctives ont été acceptés, l'établissement est jugé conforme aux exigences du référentiel des BPx. Certains écarts peuvent être considérés comme levés, par anticipation, sous réserve de la mise en œuvre du plan de maîtrise des risques proposé dans les délais convenus. En effet, la résolution de certains écarts peut avoir des répercussions assez larges sur l'établissement ou son entreprise et nécessiter de sa part un examen d'ensemble préalable. La résolution de ces écarts fait systématiquement l'objet d'une évaluation lors de l'inspection suivante.

Le certificat BPF est émis, renseigné dans la base européenne et adressé à l'inspecté.

Le respect des engagements peut être suivi par la transmission de pièces justificatives et est vérifié lors de l'inspection suivante. Toutefois, une inspection de suivi peut être planifiée avant l'échéance réglementaire afin de s'assurer de la mise en œuvre effective des actions annoncées dans le délai convenu et de réévaluer la conformité de l'établissement par rapport aux BPx.

Si des écarts critiques ont été constatés et n'ont pas fait l'objet d'une résolution immédiate ou d'engagements suffisants, l'établissement est jugé non-conforme aux BPx, pour la totalité ou pour

une partie de ses activités. Le rapport est transmis au directeur de l'Anses-ANMV pour décider des mesures à engager, pouvant aller jusqu'à la suspension de l'autorisation, après mise en demeure.

Lorsque les inspecteurs relèvent au cours de l'inspection un fait susceptible d'entraîner des poursuites pénales, un procès-verbal est rédigé. Il est transmis au Procureur de la République du ressort duquel dépend le lieu inspecté et une copie est remise à l'intéressé. En effet, les inspecteurs de l'Agence ont été dotés de pouvoirs de police administrative et judiciaire et sont assermentés. Ils ont qualité pour rechercher et constater les infractions aux lois et règlements relatifs à l'exercice de la pharmacie vétérinaire. Ils peuvent opérer sur la voie publique et pénétrer entre 8 heures et 20 heures dans les locaux, lieux, installations et moyens de transport dans lesquels ont vocation à s'appliquer les dispositions qu'ils contrôlent. Ils peuvent également y pénétrer en dehors de ces heures lorsque l'accès au public est autorisé ou lorsqu'une activité est en cours. Lorsque l'occupant leur en refuse l'accès, celui-ci peut être autorisé par l'autorité judiciaire.

Les inspecteurs peuvent demander communication ou procéder à la saisie de tous documents nécessaires à l'accomplissement de leurs missions, quel que soit le support y compris informatique, et en prendre copie. Ils peuvent prélever des échantillons et recueillir, sur place ou sur convocation, tout renseignement nécessaire.

En cas de constats de risques pour la santé publique, ils peuvent consigner en urgence et sans délai, des preuves de produits falsifiés, corrompus ou toxiques dans le cadre d'une procédure judiciaire ou et pour en empêcher la commercialisation. Ils peuvent également en réaliser la saisie, en lien avec le procureur de la République.

En cas de manquements graves ou répétés, le directeur de l'Anses-ANMV peut également prononcer des sanctions financières administratives, ou porter plainte contre le responsable pharmaceutique auprès de l'Ordre des pharmaciens ou de l'Ordre des vétérinaires.

3. Une stratégie d'inspection basée sur l'analyse de risque

Pour sa programmation annuelle, l'Anses-ANMV a mis en place une stratégie d'inspection basée sur l'analyse de risque.

Pour chaque établissement à inspecter, une cotation des activités est réalisée au moyen d'une fiche de cotation

Chaque activité et l'établissement qui la supporte sont évalués selon les risques intrinsèques et extrinsèques. Un score est déterminé en prenant en compte le type de médicaments fabriqués, le degré de maîtrise de l'établissement, les écarts relevés lors de l'inspection précédente et leur gravité, ainsi que les antécédents de l'établissement.

Le risque intrinsèque porte principalement sur l'activité du site et sur la complexité des productions. L'expérience a en effet montré que ce paramètre est le plus pertinent, en particulier pour les établissements multi-activités.

Le risque extrinsèque intègre la conformité aux référentiels BPx, aux AMM, au Code de la santé publique en général, notamment lié au résultat des inspections. En effet, à l'issue de la première inspection, le rapport alimente la fiche de cotation du risque, pour la partie extrinsèque. Le nombre d'écarts majeurs ou critiques, la demande de mise en œuvre d'un plan de risque, les constats

d'écarts sur les produits thermosensibles et les défauts qualité ajoutent des points au risque intrinsèque. Le score est établi et confronté à une table de référence. Il est revu chaque année ou à tout moment en cours d'année, si nécessaire.

L'ensemble des résultats est enregistré dans une base de données interne.

Celle-ci permet de moduler la fréquence d'inspection pour chaque établissement mais également de programmer l'inspection des activités sur plusieurs années dans la limite du rythme réglementaire, de repérer les activités à inspecter prioritairement dans l'année à venir et de planifier les inspections. Le rythme d'inspection réglementaire d'une activité donnée peut ainsi être modulé de plus ou moins 1 ou 2 ans.

Le programme annuel d'inspection est préparé en fin d'année pour l'année suivante et proposé à la direction de l'Anses-ANMV pour validation. Il intègre les missions d'inspection résultant du calcul de risque, les inspections à réaliser en France à la demande de l'Agence européenne du médicament (EMA) et une réserve d'inspections ou enquêtes mobilisable en urgence. Pour chaque mission d'inspection, le nombre d'inspecteurs et le nombre de jours nécessaires sont déterminés.

Afin de s'assurer de l'adéquation des moyens aux missions, la liste effective des établissements à inspecter et des missions d'inspection à réaliser est fixée selon le nombre d'inspecteurs habilités disponibles et le temps total disponible pour le programme, compte-tenu des autres missions techniques, d'instruction, de formation ou d'inspection, que les inspecteurs réalisent en France ou à l'étranger.

Chaque mission d'inspection est ensuite affectée à un inspecteur ou à un binôme d'inspecteur et la date prévisionnelle est déterminée. La planification des inspections sur l'année à venir permet ainsi de contrôler précisément la réalisation du programme et de prévoir l'impact d'éventuels aléas.

Le programme annuel distingue en outre 3 plans d'inspection établis sur la base de l'activité (fabricant, distributeur, exploitant) et du référentiel correspondant (BPF, BPD, BPPV) accompagnés d'objectifs qualitatifs et d'indicateurs de risque à réduire. Chaque plan d'inspection est accompagné d'une synthèse qualitative des résultats obtenus l'année antérieure, et sur le pas d'inspection, permettant de mettre en perspective au-delà de la conformité organisationnelle, les niveaux de risques liés aux activités observées. Les 4 établissements autorisés pour la préparation des autovaccins sont inspectés la même année, selon les BPPAV, avec une fréquence maximum de 3 ans ainsi qu'à l'échéance de leur autorisation (5 ans) et font l'objet d'une analyse distincte.

La réalisation du plan est suivi trimestriellement et un bilan réalisé chaque année.

4. Bilan 2015

a) Données quantitatives

En 2015, l'Anses-ANMV a inspecté 69 établissements français, dont 40 fabricants, 15 distributeurs en gros, 13 exploitants, et un établissement de préparation d'autovaccin. Sur ces 69 inspections, 10 ont été conduites en inopinée.

Tous les établissements ont été évalués conformes à l'issue de la procédure contradictoire à l'exception de deux établissements qui se sont mis en conformité après mise en demeure. Des

sanctions financières ont été prononcées à l'encontre d'un établissement. Une plainte a été déposée auprès de l'Ordre des pharmaciens à l'encontre de plusieurs responsables pharmaceutiques.

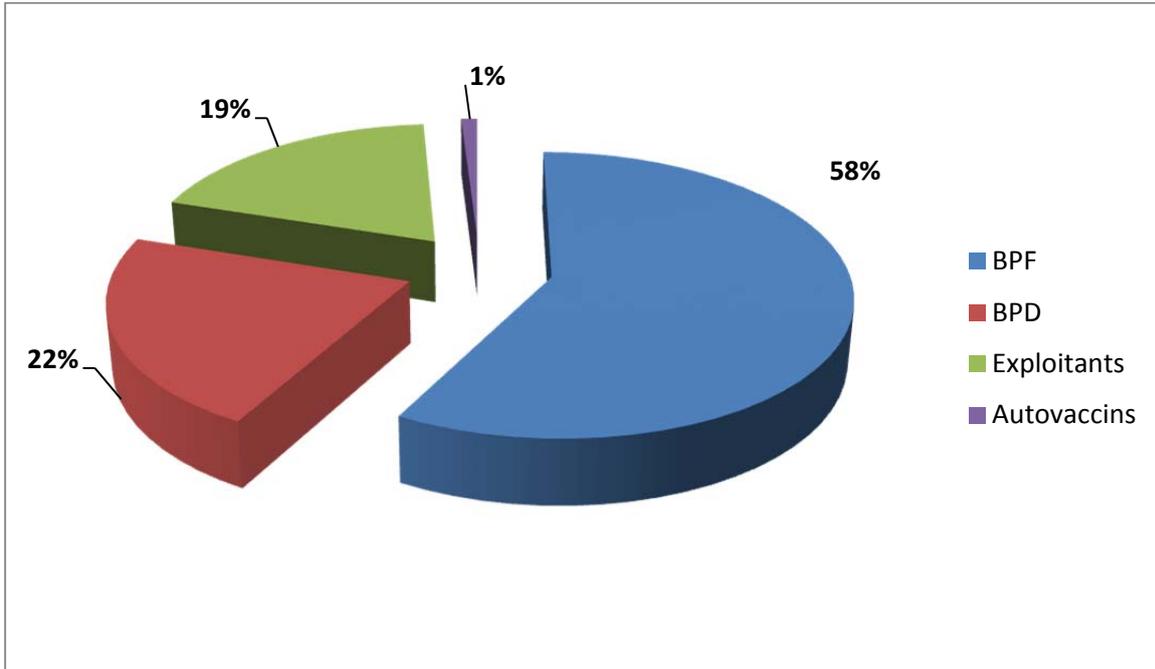


Figure 3 : Répartition des inspections réalisées par l'Anses en 2015 par catégorie (en nombre d'établissements)

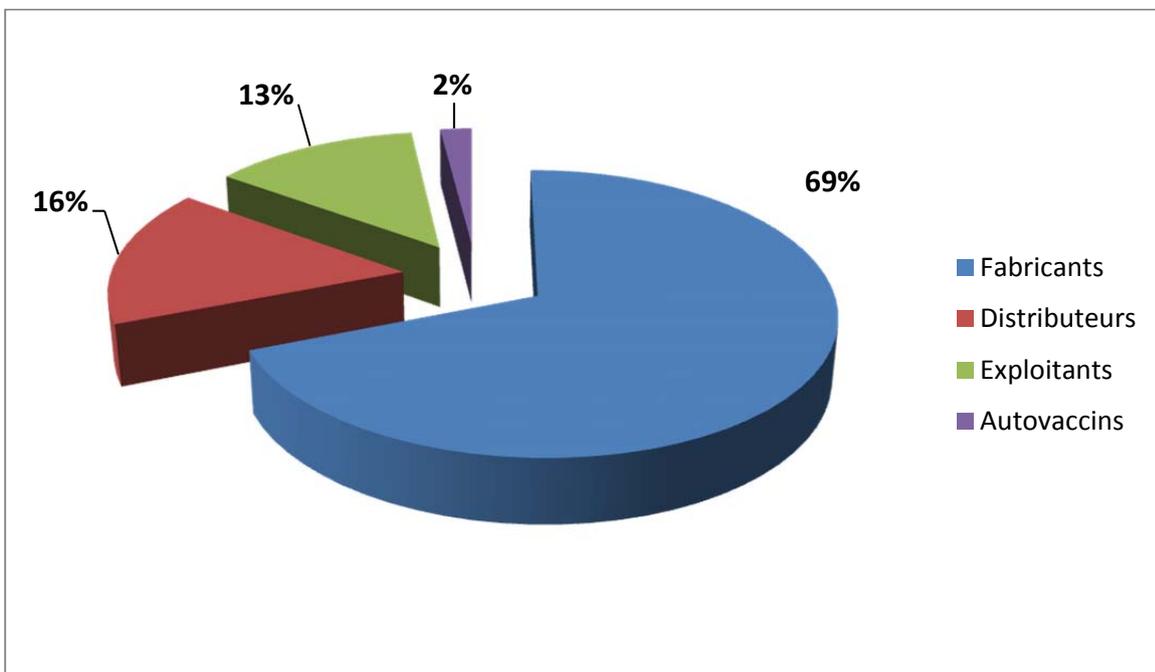


Figure 4 : Répartition des inspections réalisées par l'Anses en 2015 par référentiels (en jours de mission)

b) Données qualitatives et incidences des écarts

Le plan 2015 achève un cycle triennal pour les fabricants et un cycle quadriennal pour les distributeurs en gros et les exploitants. Au terme de ce cycle, l'ensemble des sites a été passé en revue, la périodicité réglementaire a été respectée.

La synthèse qualitative des résultats établie par domaine d'activité permet d'analyser les déficiences observées et de dégager des tendances pour le domaine d'activité. Celles-ci sont communiquées et discutées chaque année avec les représentants des professionnels concernés. Des indicateurs ont été construits pour suivre la progression des établissements à l'égard des risques identifiés. Le bilan annuel permet de conclure sur la reconduite des indicateurs pour le cycle suivant ou la mise en place de nouveaux. Les processus identifiés comme sensibles et non-conformes sont suivis comme témoins de la maîtrise des risques spécifiques de l'activité concernée.

La présentation des résultats annuels n'offre qu'une vision partielle de la situation des établissements et ne peut être interprétée qu'au regard des résultats obtenus sur les années antérieures du cycle en cours et sur les cycles précédents. Aussi, pour ce premier rapport d'activité, les résultats obtenus en 2015 sont présentés sur la période 2007-2015 ci-dessous, par domaine d'activité.

5. Evolution

a) Fabricants de médicaments vétérinaires « de l'obligation de moyen vers l'obligation de résultat »

Les plans d'inspection sont calqués sur le rythme théorique d'inspection. Pour les fabricants, ce rythme est de 3 ans. L'observation des plans successifs, 2007/2009, 2010/2012 et 2013/2015 montre une évolution liée aux modifications réglementaires, notamment les modifications introduites dans les BPF en 2010. En effet, on constate, depuis 2009, que les problématiques de locaux et de gestion des qualifications des personnels ont été maîtrisées et ont laissé place à des problématiques de gestion des actifs (approvisionnement, contrôle) et de validation des procédés (procédés de fabrication et maîtrise des contaminations croisées). L'introduction en 2010 de la revue qualité produit, accompagnée des études de stabilité en continu des médicaments vétérinaires commercialisés a marqué une nouvelle orientation produit. Il appartient désormais au fabricant de justifier de la maîtrise des procédés de fabrication d'une part, et du maintien de la qualité du médicament vétérinaire mis sur le marché au regard de ses spécifications tout au long de sa vie commerciale, d'autre part. Des progrès significatifs ont été réalisés en matière de surveillance et d'amélioration continue. Cependant, la surveillance et la gestion des déviations¹⁶ et réclamations¹⁷ restent perfectibles. Une vigilance permanente a été relevée concernant la gestion des résultats hors spécifications¹⁸ obtenus en contrôle de la qualité et maintenue sur les 3 plans successifs.

¹⁶ Déviation qualité : écart imprévu d'une procédure ou d'un document écrit qui est détecté et évalué selon le risque qu'il constitue pour l'activité ou le produit

¹⁷ Réclamation: plainte ou requête formulée par un utilisateur d'un médicament vétérinaire ou d'un service

¹⁸ Résultats hors spécifications : résultat d'analyse de contrôle de qualité non conformes aux spécifications ou aux critères d'acceptation.

Risques	Processus sensibles	Plan 2007 - 2009	Plan 2010 - 2012	Plan 2013 - 2015
Fabriquer un produit non conforme	Validation de procédé		+	+
	Gestion des actifs			+
	Locaux	+		
	Personnels	+		
Libérer/ mettre ou laisser sur le marché un produit non conforme	Contrôle de la qualité Gestion des OOS ¹⁹	+	+	+
	Suivi de stabilité en continu		+	
Ne pas détecter une dérive	Traitement des déviations et des réclamations		+	+
	Revue qualité des produits		+	

En grisé : point non abordé car non présent dans le référentiel ou non signalé comme risque

Tableau 3 : Résultats qualitatifs fabrication, évolution 2007-2015

b) Distributeurs en gros: « du constat vers la maîtrise »

Le premier plan d'inspection des activités de distribution - 2008/2011 - avait pour objectif l'identification du risque et sa quantification. Sur les 90 établissements inspectés, 46% des établissements ne maîtrisaient pas la chaîne du froid, 33% les risques liés à la réintroduction des médicaments commercialisables rendus par les détaillants et 61% la traçabilité. Ce dernier chiffre est à mettre en lien avec le décalage de date pour la mise en application du système Datamatrix²⁰ chez les distributeurs en gros mixtes, survenu en 2012 alors qu'il était opérationnel dès 2009 pour le médicament vétérinaire.

Le second plan 2012/2015, qui vient de s'achever, a la particularité de concerner les inspectorats de l'Anses-ANMV pour les distributeurs exclusifs de médicaments vétérinaires et des ARS (Agences Régionale de Santé) pour les distributeurs à activités mixtes (médicaments à usage humain et vétérinaires). Ce plan a mis en évidence une nette amélioration pour tous les indicateurs. Les 100 établissements inspectés sont globalement satisfaisants pour la responsabilité pharmaceutique, le respect de la chaîne pharmaceutique en prévention des contrefaçons, la gestion des clients ayant-

¹⁹ Out Of Specification = Résultats hors spécifications : résultat d'analyse de contrôle de qualité non conformes aux spécifications ou aux critères d'acceptation.

²⁰ Datamatrix (QRcode): symbolologie code-barres bidimensionnelle à haute densité, permettant de représenter une quantité importante d'informations sur une surface réduite, dans le domaine publique, se présente sous la forme d'une matrice constituée de points ou de carrés juxtaposés.

droits et le respect de la réglementation des stupéfiants. La gestion des retours est satisfaisante à 94%. Concernant la chaîne du froid, la maîtrise de la gestion des produits thermosensibles semble désormais comprise pour le colisage et la livraison.

BPD	Thème	Objectif	2012-2015		2009-2011
			S	NS	NS
Personnel	Responsabilité pharmaceutique	Présence et responsabilités exercées	96%	4%	10%
Approvisionnement	Respect de la chaîne pharmaceutique	Respect de la chaîne pharmaceutique en termes de fournisseurs	100%	0%	3%
	Chaîne du froid	Phase de réception des colis planifiée, réalisée, acceptation de médicaments conformes	89%	11%	46%
Stockage	Chaîne du froid	Installation de stockage qualifiée et bon fonctionnement avéré	90%	10%	
Préparation livraison	Chaîne du froid	Conception des colis froid validée et réalisée sans risque pour le médicament	94%	6%	
	Chaîne du froid	Organisation des circuits de livraison validée, sa réalisation garantit sur la durée le maintien de la qualité du médicament transporté	98%	2%	
	Traçabilité	Traçabilité des lots opérationnelle et efficace	97%	3%	61%
	Gestions des clients ayant-droits	Respect de la réglementation en termes de destinataires	99%	1%	19%
Retours réclamations rappels	Gestion des retours	Réintégration des médicaments retournés par les clients sécurisée	94%	6%	33%
Produits réglementés	Respect de la réglementation	Respect de la réglementation en matière de stockage et de distribution des médicaments à usage vétérinaire classés comme stupéfiants	100%	0%	x

S : satisfaisant – NS : non satisfaisant

Tableau 4 : Résultats qualitatifs, distribution en gros, évolution 2009-2015

La problématique résiduelle de risque concerne les enceintes réfrigérées de stockage qui restent à améliorer pour quelques établissements et la phase amont du transport, de la responsabilité des exploitants et qui fait partie d'un autre plan.

c) Exploitants : mise sur le marché et pharmacovigilance

L'Anses-ANMV autorise et inspecte 59 établissements ayant le statut d'exploitants responsable de la mise sur le marché dont 28 pour cette seule activité, soit de 11 à 16 par an dont 2 à 3 à la demande de l'EMA pour des médicaments ayant obtenus une AMM en procédure centralisée. Deux référentiels particuliers sont utilisés : les bonnes pratiques de pharmacovigilance et les bonnes pratiques de distribution.

Les constats, effectués de 2013 à 2015, mettent en évidence que la logistique des médicaments thermosensibles et la gestion des réclamations/rappels et retraits de lots restent des points prioritaires. En effet, des écarts ont été relevés dans 43% des établissements pour la logistique des médicaments thermosensibles et 30% pour la gestion des réclamations et des rappels de lots. Concernant la pharmacovigilance, aucun écart critique ou nécessitant des mesures de mise en demeure n'a été relevé sur cette période.

A l'issue du plan qui s'achève en 2015, les principaux domaines non-satisfaisants concernent l'organisation de la pharmacovigilance, le processus de management de la qualité et le management du risque, la gestion des événements indésirables et les obligations réglementaires du responsable de la pharmacovigilance (RPhv).

Tous les établissements ont été évalués conformes à l'issu du contradictoire (Cf. chapitre 1.C.2-suite de l'inspection).

D. Perspectives 2016

D'un point de vue quantitatif, 54 établissements à inspecter en priorité en 2016 ressortent de la base de données, et de l'analyse de risque, dont :

- 4 établissements nouvellement autorisés à inspecter pour la première fois,
- 3 établissements dont l'inspection est avancée au regard des constats des années antérieures et de leur note de risque et
- 4 inspections de pharmacovigilance dont 1 à la demande du département pharmacovigilance de l'Anses et 3 à la demande de l'Agence européenne du médicament (EMA) pour des médicaments autorisés en procédure centralisée.

La réserve de 8 inspections inopinées est reconduite pour répondre aux demandes d'enquêtes non prévisibles, compte tenu des résultats obtenus sur les deux années antérieures.

Les synthèses des plans d'inspection de 2015, qui présentent les principaux risques soulevés et le niveau d'amélioration obtenu (cf. tableaux 3 et 4) alimentent les objectifs qualitatifs du plan 2016 :

- le plan Exploitants/Dépositaires, débuté en 2014 et relatif à la problématique des produits thermosensibles est poursuivi en ce qui concerne les fabricants, dépositaires et exploitants ayant des activités de distribution.
- La mise en application des BPD-2015 au 1^{er} Janvier 2016 induira la mise en œuvre d'une méthodologie d'accompagnement notamment pour le déploiement des méthodes d'analyse de risque chez les distributeurs. Dans ce cadre, les points incontournables liés notamment à la réglementation sont définis ainsi que la position de l'inspection sur les items de risques.
- les inspections des fabricants et des exploitants visent la sécurité des données et des systèmes informatiques au regard de l'annexe 11 des BPF. Plusieurs inspections transversales sont organisées dans les établissements des principales entreprises du secteur.
- les inspections fabricants visent en outre la réduction des risques suivants :
 - fabriquer un produit non-conforme induit par le non-respect de l'AMM, les défauts de validation des procédés dont la maîtrise des procédés aseptiques (formation des personnels, répartition, filtration et test de répartition aseptique simulée²¹),
 - libérer un produit non-conforme causé par la gestion défailante des actifs et la qualité des réactifs.
 - ne pas détecter une dérive dans les différents processus industriels à l'occasion de la gestion des anomalies et des réclamations et du suivi des stabilités en continu.

²¹ MFT test de répartition aseptique simulée

II. La surveillance du marché : actions et résultats

La surveillance du marché des médicaments vétérinaires, hors pharmacovigilance, est exercée par l'Agence selon 4 axes différents:

- Contrôle de la qualité des médicaments : évaluation des défauts déclarés, analyse des médicaments en laboratoire ;
- Contrôle de l'information relative aux médicaments : contrôle de la publicité, contrôle des notices et étiquetages ;
- Surveillance des falsifications de médicaments: activité de qualification juridique, développement d'une méthode analytique ;
- Surveillance de la disponibilité des médicaments.

A. Contrôle de la qualité des médicaments vétérinaires

1. Evaluation des défauts qualité et rappels de lots

Les défauts qualité sont généralement déclarés par le responsable de la mise sur le marché du médicament. Ils peuvent également être déclarés par un utilisateur du médicament ou être relayés par une autorité compétente de l'Union européenne où le médicament est fabriqué ou importé, sous forme d' « Alertes Rapides ». Un formulaire de déclaration et une adresse email dédiée ont été mis en place afin de faciliter les déclarations des praticiens²². Les décisions relatives à l'AMM ayant un impact sur l'utilisation du médicament, telles qu'une modification majeure, une suspension ou une suppression, sont également gérées comme un défaut qualité afin d'évaluer la nécessité de procéder ou non à un rappel de lot.

Le rappel de lot peut selon l'évaluation du risque effectué intervenir à différents niveaux de la chaîne de commercialisation :

Chez le fabricant du médicament ou son dépositaire, entreprise qui vend les produits pour le compte de l'exploitant sans en être propriétaire: il s'agit d'un rappel dit de catégorie 4. Dans ce cas, selon l'analyse de risque effectuée, les lots concernés peuvent faire l'objet d'un retraitement des produits (ré-étiquetage pour nouvelle date de péremption par exemple), ou bien ils peuvent être détruits. Jusqu'aux distributeurs en gros : il s'agit d'un rappel de catégorie 3. C'est le cas le plus fréquent des rappels de lots. Il s'agit par exemple de médicaments dont la stabilité jusqu'à péremption n'est pas assurée, sans que le manque d'efficacité soit prouvé, ou de médicaments dont l'AMM a été récemment modifiée suite à des réévaluations ou des harmonisations européennes entre médicaments (par exemple, modification des temps d'attente, suppression d'espèces cibles).

Jusqu'aux ayants droit, autorisés à délivrer ou commercialiser au détail les médicaments vétérinaires selon leur statut respectif (pharmaciens, vétérinaires praticiens, groupements de producteurs agréés, jardinerie, GMS, etc.) : il s'agit d'un rappel de catégorie 2, dans le cas d'un risque estimé critique car présentant un risque pour la santé animale, tel qu'un défaut d'efficacité avéré pour les animaux qui

²²

<https://www.anses.fr/fr/content/d%C3%A9claration-par-le-v%C3%A9t%C3%A9rinaire-dun-d%C3%A9faut-qualit%C3%A9-observ%C3%A9-sur-un-m%C3%A9dicament-un-formulaire>

seraient traités avec le médicament en cause. Cela concerne un nombre limité de rappels tous les ans.

Jusqu'aux détenteurs ou propriétaires des animaux : il s'agit d'un rappel de catégorie 1, à destination du grand public, lorsque le risque est estimé maximal, pour l'animal, la personne qui administre le médicament ou pour l'environnement. Cette catégorie de rappel est rare (moins d'un par an).

Tous les types de rappel sont susceptibles d'occasionner une rupture transitoire de l'approvisionnement en produit.

Toute décision de rappel-retrait de lot prise par l'Anses-ANMV, fait l'objet d'un échange avec le laboratoire concerné et d'une évaluation préalable de l'impact. Les présentations, les lots concernés et le motif du retrait sont clairement définis dans la notification de rappel qui est faite au responsable de la mise sur le marché.

L'Anses-ANMV suit le défaut déclaré jusqu'à la mise en conformité du lot concerné, comme des modifications d'étiquetage, ou sa destruction mais également, si cela s'avère nécessaire, jusqu'à d'éventuelles modifications de son AMM.

Inversement, en cas de modifications d'AMM ayant un impact sur la santé publique, les lots en cours de commercialisation font l'objet d'une évaluation en défaut qualité et sont suivis comme tels.

Les défauts qualité enregistrés en 2015 :

En 2015, 98 défauts qualité ont été enregistrés, répartis en fonction des problèmes constatés à l'origine de la décision de rappel :

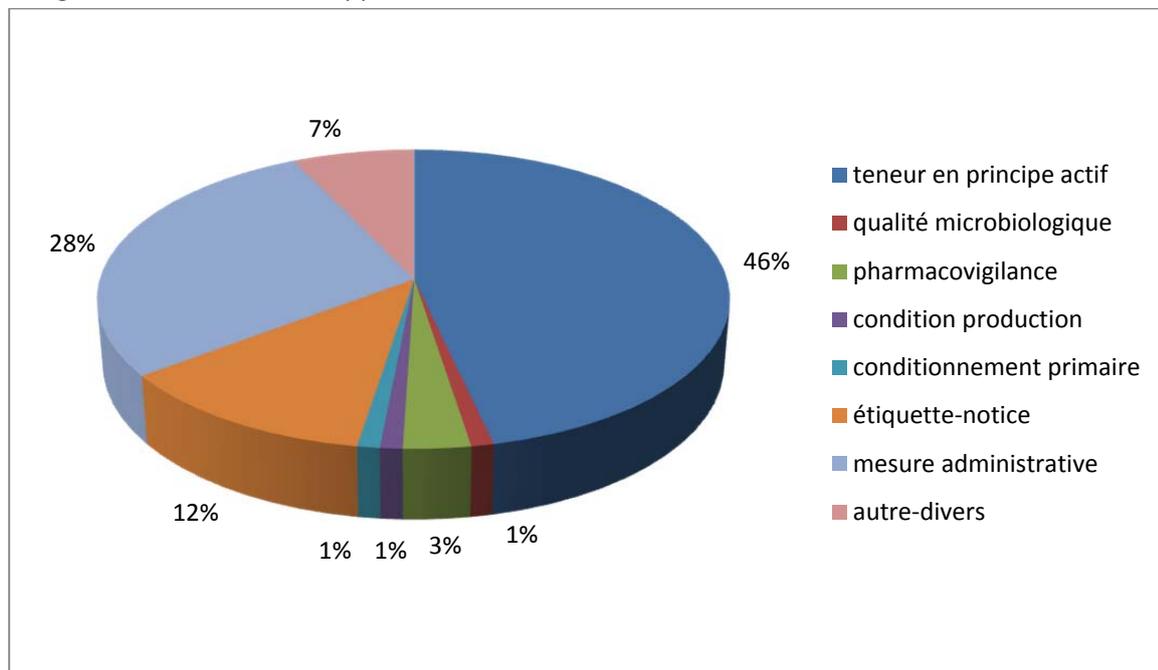


Figure 5 : Répartition des cause de défauts qualité déclarés en 2015

Près de la moitié porte sur un problème de teneur en principe actif dans le produit. Celui-ci est relevé très majoritairement au cours d'études de stabilité en continu du médicament. Le même type de défaut représentait déjà une part sensiblement identique des dossiers en 2014 : 41%.

Viennent ensuite, pour plus du quart des suivis, les mesures administratives conduisant à des modifications des autorisations de mise sur le marché de médicaments ayant un impact important

pour la santé publique ou animale (cf. annexe 2), telles que les augmentations de durées de temps d'attente, des retraits d'espèces cibles. La part de ces mesures était relativement similaire en 2014 : 32%.

Enfin, 12% des défauts déclarés concernent une erreur matérielle portant sur l'étiquetage du médicament. C'est une part également assez stable, puisqu'elle était de 10% en 2014.

Concernant les autres types de défauts, ils sont généralement peu nombreux, avec en particulier 1 ou 2 cas par an de contamination microbiologique d'un médicament injectable ou de remontées d'effets indésirables liés à un lot via la pharmacovigilance. Toutefois, ces cas amènent fréquemment à des rappels de lots allant jusqu'aux professionnels de santé.

Les rappels de lots en 2015

Les 98 défauts qualité enregistrés en 2015 ont donné lieu à 52 rappels répartis de la façon suivante :

Catégorie	Grand public (cat 1)	Ayants droits et détaillants	Distributeurs en gros	Fabricants et dépositaires	Total
Nombre	0	4	13	35	52

Tableau 5 : Périmètre des rappels de lots en 2015

Evolution depuis 2000

On note une augmentation notable du nombre de déclarations de défauts qualité et de rappels de lots depuis 2009. Ce constat est en lien avec de nouvelles obligations de suivis pour les fabricants depuis 2010²³. Ils suivent en effet la stabilité en continu du médicament tout au long de sa durée de commercialisation et réalisent des revues qualité annuelles par médicament prenant en compte l'ensemble des éléments et informations disponibles telles que réclamations, défauts qualité ou anomalies. La mise en place de ces suivis a conduit dans un premier à une augmentation des déclarations. Fort de cette expérience et en particulier à la suite de la gestion d'un rappel de catégorie 1 portant sur 78 AMM de colliers antiparasitaires, les modalités pratiques fixées en 2009, de gestion des déclarations de défauts qualité et de rappels par l'Anses-ANMV, ont évolué et été renforcées en 2013.

Les rappels de lots sont passés de 3 pour la période 2000-2005, à 10 pour la période 2006-2008, de 10 à 20 par an entre 2009 et 2013 et environ 50 par an depuis 2013, comme l'illustre la figure 6.

²³ Conformément aux bonnes pratiques de fabrication opposables par décision du directeur général de l'Anses de 2010

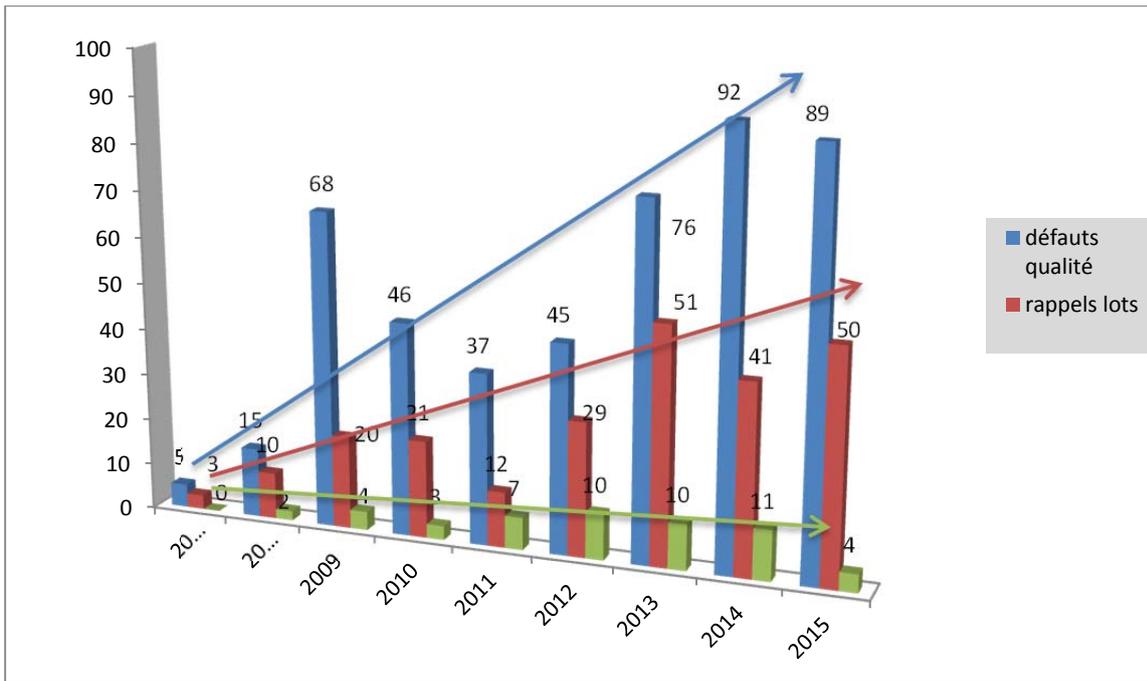


Figure 6 : Evolution des défauts qualité déclarés et des rappels de 2000 à 2015

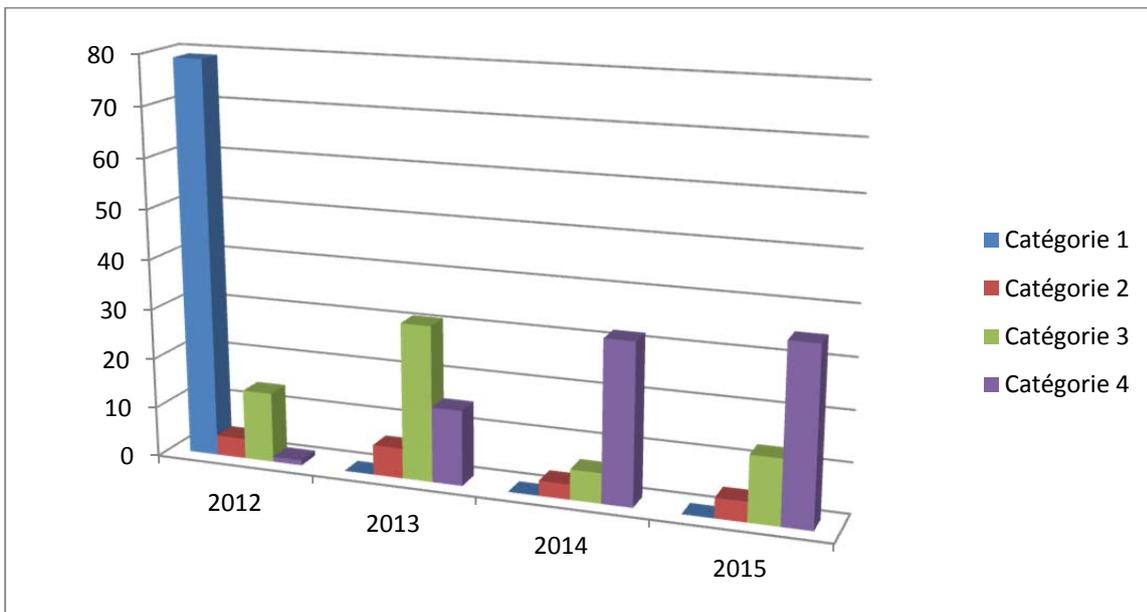


Figure 7: Périmètre des rappels, évolution depuis 4 ans

2. Contrôle analytique de la qualité des médicaments vétérinaires en laboratoire

Chaque année, le laboratoire de contrôle de l'Anses-ANMV analyse une soixantaine de médicaments commercialisés. Le choix des médicaments fait l'objet d'une programmation annuelle élaborée selon une analyse de risque. Les prélèvements sont réalisés dans la chaîne du médicament, au stade de la distribution en gros.

Ces contrôles servent à s'assurer que la composition déclarée dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est respectée, notamment l'identification et la quantité en substance active, et que les caractères physicochimiques respectent bien les spécifications validées.

Les médicaments contrôlés peuvent avoir des AMM nationales ou européennes. Lorsqu'il s'agit d'AMM européennes, les programmes font l'objet d'une coordination au niveau de la Direction Européenne de la Qualité des Médicaments et Soins de Santé (EDQM). L'EDQM a en charge l'élaboration et la mise à jour de la Pharmacopée Européenne, référentiel en matière de qualité des médicaments, qu'ils soient à usage humain ou vétérinaire. Elle coordonne aussi le réseau des Laboratoires Officiels de Contrôle des Médicaments (OMCL). Le laboratoire de contrôle des médicaments vétérinaires de l'Anses-ANMV est membre du réseau des OMCL.

Les OMCL échangent via des bases de données leurs programmes de contrôle afin d'éviter des doublons d'analyses, les résultats sont partagés et des échantillons peuvent également être envoyés entre OMCL. L'OMCL de l'Anses-ANMV est actif en Europe dans ses collaborations pour le contrôle de spécialités vétérinaires ayant une AMM délivrée via la procédure de reconnaissance mutuelle ou via la procédure décentralisée.

En 2015, 54 médicaments vétérinaires prélevés sur le marché national ont été analysés. 6 non-conformités aux spécifications de l'AMM ont été détectées dont 3 pour la sécabilité de comprimés, 1 pour le pH d'une solution et 2 pour l'uniformité de la dose délivrée.

8 échantillons de médicaments prélevés sur d'autres marchés européens ont également été analysés à la demande d'autres OMCL dans le cadre de ce réseau.

B. Contrôle de l'information relative aux médicaments

1. Contrôle de l'étiquetage et des notices

Ce contrôle est ciblé à la fois sur les médicaments prélevés dans le cadre du plan de contrôle analytique et sur un plan de contrôle spécifique après analyse de risque.

En 2015, le plan de contrôle spécifique a porté sur :

- Les médicaments récemment autorisés (2012-2013) de nouveaux titulaires et de titulaires non installés en France;
- Les médicaments contenant des substances stupéfiantes ou psychotropes, deux ans après la mise sur le marché des premiers médicaments stupéfiants vétérinaires, compte-tenu de règles d'étiquetage spécifiques et relativement complexes pour ces substances.

Un total de 126 spécialités différentes a été contrôlé et 25 non conformités relevées :

- Pour les médicaments récemment autorisés pour de nouveaux titulaires et des titulaires non installés en France, 50 médicaments ont été contrôlés pour 18 titulaires différents. 78% des médicaments se sont avérés conformes (soit 39 médicaments). Les non conformités relevées ont portées pour 16% des médicaments sur des points mineurs de l'étiquetage ou de la notice. Pour 3 médicaments d'un même exploitant, la non-conformité relevée portait sur le non-respect des mentions imposées réglementairement pour l'étiquetage des médicaments inscrits sur la liste I des substances vénéneuses.
- Pour les stupéfiants et psychotropes, 19 médicaments ont été contrôlés. 84% (16 médicaments sur 19) se sont avérés conformes. Un présentait une seule non-conformité mineure et 2 médicaments d'un même titulaire présentaient plusieurs non conformités mineures. Les échanges avec les industriels concernés ont permis d'obtenir rapidement la mise en œuvre de mesures correctives sur les prochains lots à produire.

2. Contrôle de la publicité

La publicité en faveur des médicaments vétérinaires est réglementée par le Code de la Santé Publique²⁴. Elle ne peut concerner que des médicaments autorisés. La publicité auprès du public n'est autorisée que pour les médicaments non soumis à prescription.

Tout document publicitaire doit faire l'objet d'un dépôt auprès de l'Anses-ANMV, voire dans certains cas, d'une autorisation préalablement à sa diffusion. Il s'agit de tout type de publicité sur tout type de support : annonce presse, poster, prospectus, dépliant, présentation faite par les industriels auprès des ayants-droits, aide de visite des commerciaux, spot radiophonique ou télévisé, site Internet, page Facebook, ...

La publicité ne doit pas être trompeuse et elle ne doit pas nuire à la protection de la santé humaine, animale ou à l'environnement. Le médicament doit être présenté de façon objective et favoriser son bon usage.

Le contrôle consiste tout d'abord à vérifier que les publicités comportent les mentions légales obligatoires définies par la réglementation. La cohérence entre le message publicitaire et le résumé des caractéristiques du produit (RCP²⁵) est ensuite examinée. Les références bibliographiques qui documentent les allégations sont également vérifiées. Les projets non conformes font l'objet dans un premier temps d'une demande de correction ou de complément. S'ils ne sont pas corrigés ou ne peuvent pas l'être, ils font l'objet d'un refus d'autorisation ou d'une interdiction.

Un décret²⁶ régulant la publicité des médicaments vétérinaires a été publié le 10 juin 2015 pour une application au 1^{er} octobre 2015. L'impact majeur de ce décret a été d'étendre le champ des médicaments dont la publicité est soumise à autorisation préalable. Depuis, toutes les publicités destinées au public ainsi que les publicités destinées aux vétérinaires ou pharmaciens pour des antibiotiques, certaines hormones, pour les médicaments soumis à un plan de gestion de risque et les médicaments indiqués contre les dangers sanitaires de 1^{ère} catégorie sont soumises à autorisation.

²⁴ CSP article R. 5141-82 et suivants

²⁵ RCP : annexe de la décision d'AMM qui décrit les conditions d'utilisation évaluées et validées pour un médicament donné

²⁶ Décret n°2015-647 du 10 juin 2015 relatif à la publicité des médicaments vétérinaires

L'Anses-ANMV a rédigé et mis en ligne un guide des bonnes pratiques de publicité à destination des industriels auteurs de campagnes publicitaires. Une campagne peut inclure plusieurs documents ou supports qui sont examinés ensemble (www.anses.fr).

En 2015, 809 dossiers de publicité ont été déposés, dont 69 demandes d'autorisation, correspondant à 1370 documents publicitaires. Si le nombre de dépôt est stable par rapport aux années précédentes, le nombre d'autorisations a plus que doublé suite à la mise en application du nouveau décret (26 demandes d'autorisation en 2013 ; 23 en 2014).

Le nombre de refus et les motifs de refus sont comparables d'une année à l'autre. En 2014, 4 projets ont été refusés, pour l'organisation d'un concours, d'une bourse, d'une opération de vente-partage pour une association caritative et pour support non conforme. En 2015, 3 projets ont été refusés : pour une publicité comparative, une brochure de témoignages de prescripteurs et un support non conforme.

C. Surveillance des falsifications de médicaments vétérinaires

A l'heure actuelle, peu de cas de médicaments vétérinaires contrefaits ou falsifiés sont détectés, au plan national et européen. Le système français légal de distribution des médicaments repose sur des professionnels qualifiés, contrôlés et responsables. Ceci facilite la maîtrise des circuits des médicaments et limite donc la commercialisation de médicaments falsifiés.

Toutefois, face au développement de la vente de médicaments sur Internet et suite à la détection croissante de cas de médicaments contrefaits ou falsifiés destinés à l'usage humain, l'Anses-ANMV a décidé de mettre en œuvre un plan de contrôle pour la détection de médicaments vétérinaires falsifiés.

Ce plan s'inscrit dans une stratégie collective de veille et d'actions. L'Anses-ANMV coordonne ses actions avec celles des autorités compétentes dans le domaine au niveau national : l'Office Central de Lutte contre les Atteintes à l'Environnement et à la Santé Publique dépendant de la Gendarmerie Nationale (OCLAESP), l'Observatoire du médicament de la Direction nationale du renseignement et des enquêtes douanières rattachée aux services des douanes (DNRED), la Brigade Nationale d'Enquête Vétérinaires et Phytosanitaires du ministère en charge de l'Agriculture (BNEVP) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM).

Par ailleurs l'Anses-ANMV développe une méthode analytique de détection des contrefaçons. Pour cela, elle s'est équipée d'un matériel spécifique d'analyses (spectromètre RAMAN).

En 2015, les premiers échantillons ont été prélevés sur le circuit légal de distribution des médicaments : 10 vermifuges pour chevaux ont été analysés. Ceci a permis de valider la méthode pour ce type de médicament. Aucune différence significative n'a été identifiée vis-à-vis des médicaments fournis directement par les fabricants.

L'Anses-ANMV intervient également sur sollicitations pour qualifier le statut juridique des produits et déterminer s'ils relèvent de la définition du médicament vétérinaire. Elle effectue ainsi régulièrement des demandes de mise en conformité de produits relevant du statut juridique du médicament vétérinaire commercialisés sur le marché sans AMM.

En 2015, l'Anses-ANMV s'est prononcée sur 85 demandes. 15 d'entre elles étaient des demandes d'information réglementaire et 9 portaient sur des produits qui n'existaient plus. Pour 41 demandes, les produits ne relevaient pas de la qualification de médicament vétérinaire (biocides, aliments, kit pour diagnostic in vitro, appareillage, dispositif médical). Pour 20 demandes, les produits relevaient de la qualification de médicament vétérinaire et 7 ont fait l'objet d'une demande de régularisation, les autres n'ayant pas encore été commercialisés (avis sur projet avant commercialisation ou produits sous douanes).

D. Disponibilité des médicaments vétérinaires

1. Groupe de travail disponibilité du Réseau Français de Santé Animale

L'Anses-ANMV participe activement au groupe de travail sur la disponibilité des médicaments vétérinaires au sein du réseau français de santé animale (RFSA), créé en 2007 à l'initiative de la Direction Générale de l'Alimentation. Il réunit l'Inra²⁷, l'Anses, le Cirad²⁸, les écoles vétérinaires, le Syndicat de l'industrie du médicament et réactif vétérinaires (SIMV) et les opérateurs professionnels (vétérinaires, éleveurs). Il vise à définir un programme commun de recherche centré sur des pathologies identifiées comme prioritaires et ainsi, accélérer le développement de médicaments, vaccins et tests diagnostiques. Plus d'informations sur les activités du RFSA, sont disponibles sur le site internet : <http://www.rfsa.net/>

Les travaux menés par ce groupe ont permis d'identifier et hiérarchiser les problèmes de disponibilité de médicaments vétérinaires dans chaque espèce animale dont la chair ou les produits sont destinés à l'alimentation humaine.

Tout d'abord, les professionnels représentant des vétérinaires et des éleveurs, ont été sollicités pour établir la cartographie des carences thérapeutiques dans chaque espèce animale de rente. Ces manques ont ensuite été hiérarchisés en fonction de leur impact sanitaire et de leur impact économique via une cotation (1 : impact faible à 5 : impact fort)

Ces problèmes de disponibilité de médicament ont été classés selon 5 catégories :

- en cours de résolution : médicament en cours d'obtention d'une AMM, autorisation d'autovaccins envisagée...
- une solution existe mais avec un problème économique : coût du traitement trop élevé
- une solution existe mais avec un problème d'application de la cascade : temps d'attente forfaitaire minimal à observer incompatible avec les contraintes de production
- une solution existe : problème résolu, une nouvelle AMM, autorisation d'importation....
- aucune solution envisagée, expertise à conduire.

Ces travaux ont été finalisés en 2015. Les résultats ont permis de souligner les disparités entre les différentes espèces, le manque de disponibilité est en effet plus marqué chez des espèces mineures telles que les petits ruminants ou encore les poissons.

²⁷ Institut national de la recherche agronomique

²⁸ Cirad : organisme français de recherche agronomique et de coopération internationale pour le développement durable des régions tropicales et méditerranéennes

Pour certains manques thérapeutiques, la solution envisagée nécessite une modification réglementaire. L'Anses-ANMV a étudié la faisabilité et la pertinence des modifications envisagées.

Elle a finalement porté plusieurs projets d'évolution réglementaire :

- L'élargissement des possibilités de recours aux autovaccins. Devant le manque de disponibilité de vaccins, le recours aux autovaccins peut être une alternative. Or, l'arrêté du 2 décembre 2003 interdit la production d'autovaccins chez les ruminants, comme mesure de gestion du risque lié aux ESST²⁹. L'ANSES a rendu un avis³⁰ concluant à la possibilité de préparer des autovaccins à destination des ruminants sous réserve de respecter certaines mesures quant au prélèvement et conditions de préparation. Les textes réglementaires sont en cours de modification. La possibilité d'utiliser un autovaccin non plus uniquement dans l'élevage mais également dans tout élevage ayant un lien épidémiologique est également étudiée dans le cadre de la révision de la réglementation européenne.
- La révision des procédures d'importation de médicaments vétérinaires disponibles dans l'Union Européenne ou en Pays tiers. Le recours à l'importation de médicaments autorisés dans un autre pays est possible lorsqu'il n'existe pas de médicament vétérinaire autorisé ou lorsqu'il n'est pas disponible. Toutefois, les vétérinaires jugent la procédure d'importation personnelle contraignante dans la mesure où c'est une démarche individuelle, qui doit être renouvelée à chaque nouveau traitement.
- Le soutien de l'évolution des temps d'attente forfaitaires dans le futur règlement européen du médicament vétérinaire. En l'absence de médicament autorisé dans l'indication ou l'espèce considérée, les vétérinaires peuvent prescrire un médicament autorisé chez une autre espèce ou une autre indication en application de l'article L. 5143-4 du Code de la Santé Publique, dit « la cascade ». Dans ce cas, le temps d'attente à respecter est un temps d'attente forfaitaire de 28 jours pour la viande ; 7 jours pour le lait ou les œufs et 500 degrés-jours pour la chair de poisson. Ces temps d'attente ne sont pas toujours compatibles avec les contraintes de production et ne sont pas justifiés scientifiquement. Le prochain règlement européen sur le médicament vétérinaire prévoit de revoir les temps d'attente forfaitaire, en appliquant un coefficient multiplicateur au temps d'attente fixé par l'autorisation de mise sur le marché.

Les besoins de développement de nouvelles thérapeutiques ont été transmis à l'industrie du médicament vétérinaire et l'Anses-ANMV a proposé d'étudier la possibilité de partenariats entre l'Anses et les industriels pour certaines études.

2. Ruptures d'approvisionnement

Depuis plusieurs années, l'Anses-ANMV est alertée par les vétérinaires praticiens sur les difficultés posées par des ruptures d'approvisionnement de plus en plus fréquentes. Ne disposant pas de données systématiques sur le sujet, l'Anses-ANMV a mis en place en 2015 un plan d'action consistant à recueillir plus d'informations, et dans la mesure du possible de façon anticipée, c'est-à-dire en cas de risque de rupture avérée et non plus seulement en cas de rupture effective.

²⁹ encéphalite spongiforme subaiguë transmissible

³⁰ avis de l'Anses sur les autovaccins chez les ruminants du 4 mai 2016 – saisine n°2013-SA-0231 liée à la saisine n°2011-SA-0156

Afin d'augmenter le nombre de déclarations de rupture (DR), l'agence a mis en place en mars 2015 une fiche à remplir par les industriels dès qu'une rupture ou un risque de rupture est annoncé pour l'ensemble des présentations d'un médicament.

Ceci a permis d'augmenter considérablement le nombre de déclaration en 2015, comme le montre le graphique ci-dessous et de rechercher des alternatives ou des solutions par anticipation.

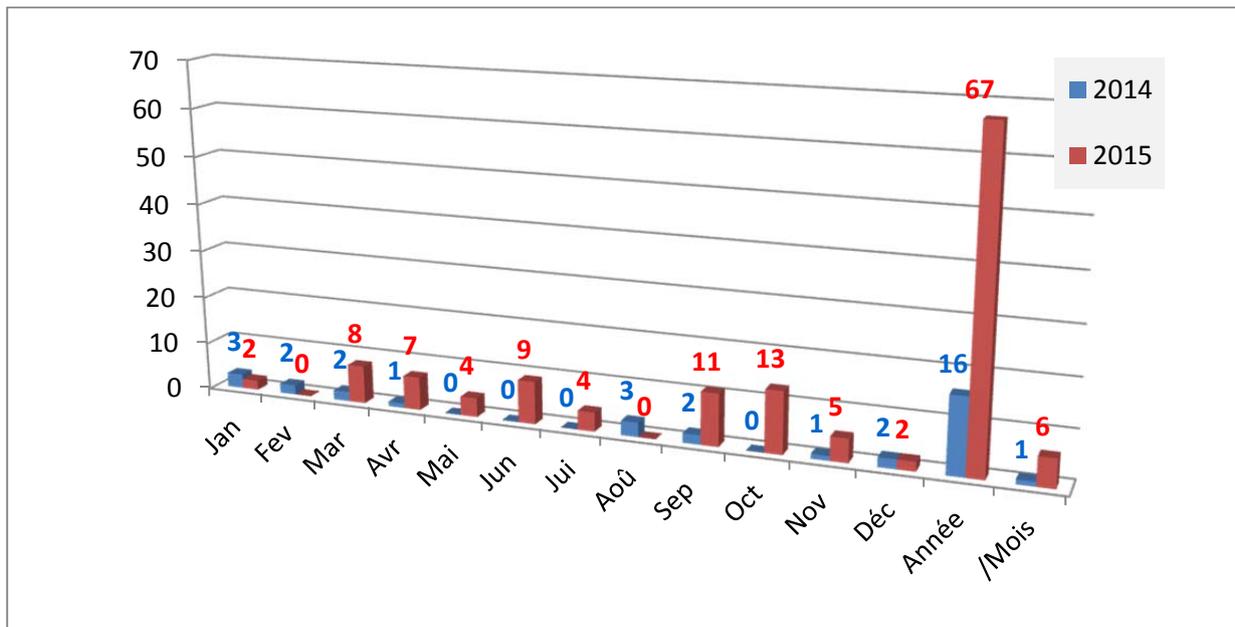


Figure 8: évolution du nombre de déclarations de rupture et de risque de rupture

Lors d'une rupture effective et en l'absence d'alternative de traitements disponibles en France, l'Anses-ANMV en lien avec les industriels et les vétérinaires praticiens essaie d'identifier une solution, par exemple, l'importation du même médicament en provenance d'un autre Etat membre de l'Union européenne ou de pays tiers ou l'importation d'un autre médicament.

Cette nouvelle activité de surveillance permet également de renseigner de façon objective et globale les praticiens sur l'état de disponibilité de certains médicaments.

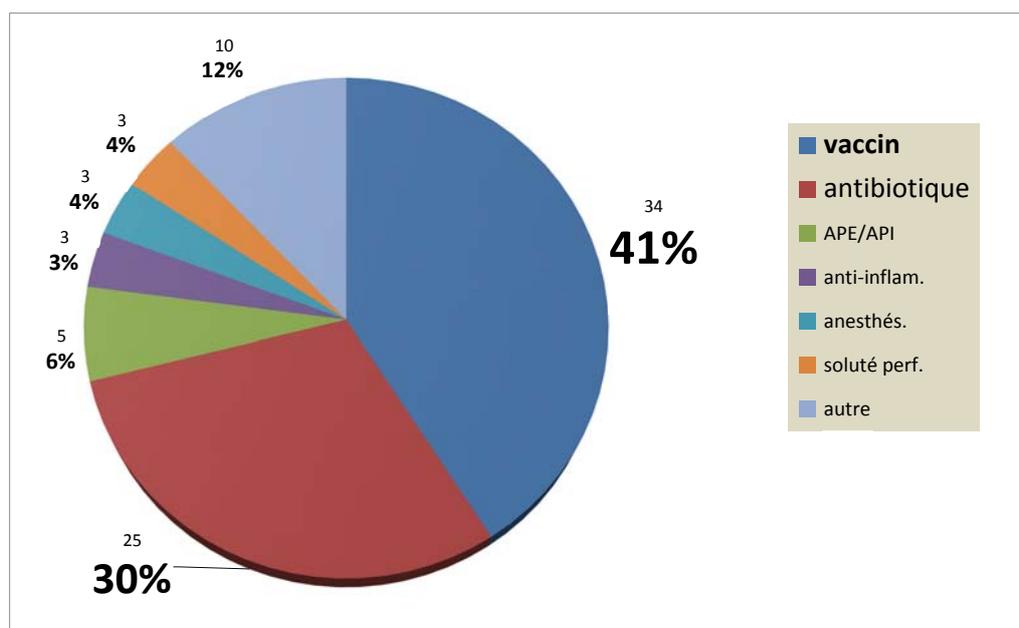


Figure 9 : répartition des ruptures suivies en 2014 et 2015 (83) par types de médicament

Ce graphique montre que les déclarations de rupture concernent principalement les vaccins et les antibiotiques. Elles forment par ailleurs des parts importantes de l'arsenal thérapeutique vétérinaire, en particulier les vaccins dans les élevages de rentes « industriels » hors sol.

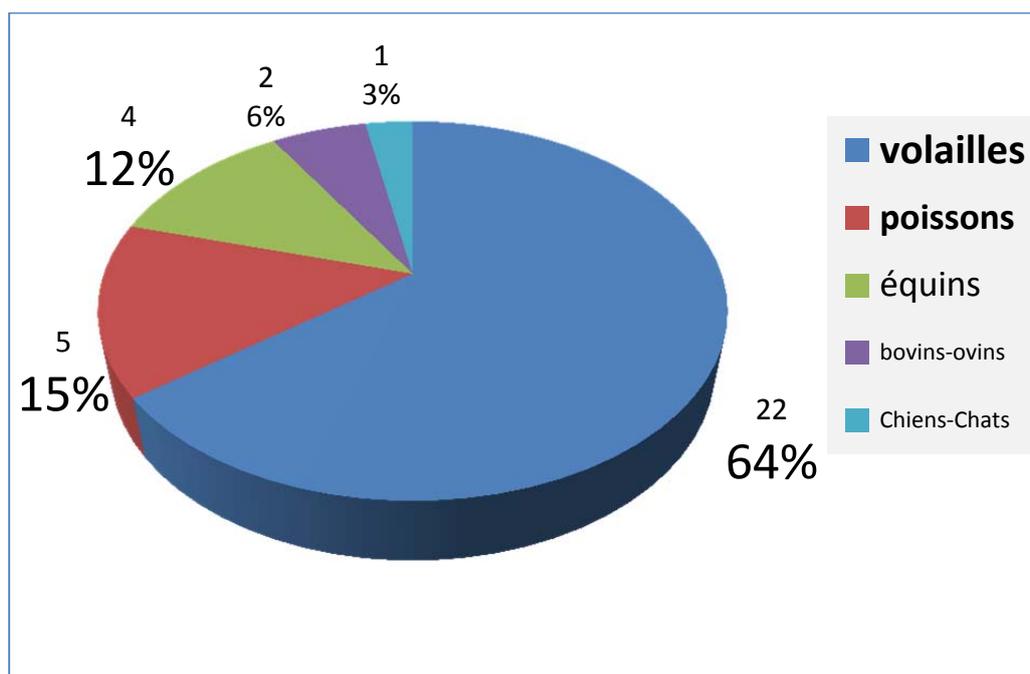


Figure 9 : répartition des ruptures de vaccins 2014-2015 par espèce concernée

L'étude plus précise des ruptures de vaccins montre la prépondérance des ruptures de vaccins destinés à la maîtrise des épidémies chez les volailles (élevages « industriels » de masse) : 2/3 des déclarations. Viennent ensuite les vaccins pour les poissons. Enfin, malgré l'importance relative des équins parmi les espèces animales détenues en France, 12% des ruptures de vaccins les concernent en 2015.

Cette prépondérance peut être expliquée par **le fait qu'il n'y a généralement pas de nombreux vaccins contre une pathologie donnée, souvent pas plus de 2 ou 3**. Par conséquent, les déclarations spontanées sont plus nombreuses que pour d'autres catégories, l'impact de la rupture étant fortement ressenti sur le terrain.

E. Perspectives 2016

L'Anses-ANMV s'est lancée dans la révision de sa stratégie relative au contrôle de la qualité des médicaments vétérinaires. Elle participe à la démarche globale adoptée au niveau européen pour les médicaments. Il s'agit d'une démarche prospective d'analyse de risque de chaque médicament permettant d'identifier les médicaments présentant un risque plus élevé afin de les suivre et de les contrôler en priorité.

Pour le contrôle de l'information diffusée par les titulaires/exploitants des AMM sur leurs médicaments, la mise en œuvre du décret sur la publicité suscite encore des questions d'interprétation à débattre avec l'industrie. Concernant la surveillance des falsifications, les échantillons de médicaments analysés en 2016 seront prélevés sur Internet. Ceci devrait permettre de conforter les premiers résultats en matière de développement de méthode et de valider les protocoles. Pour la qualification des produits, des travaux sont engagés avec les autorités compétentes des aliments complémentaires et biocides pour clarifier le positionnement des produits à la frontière entre plusieurs réglementations.

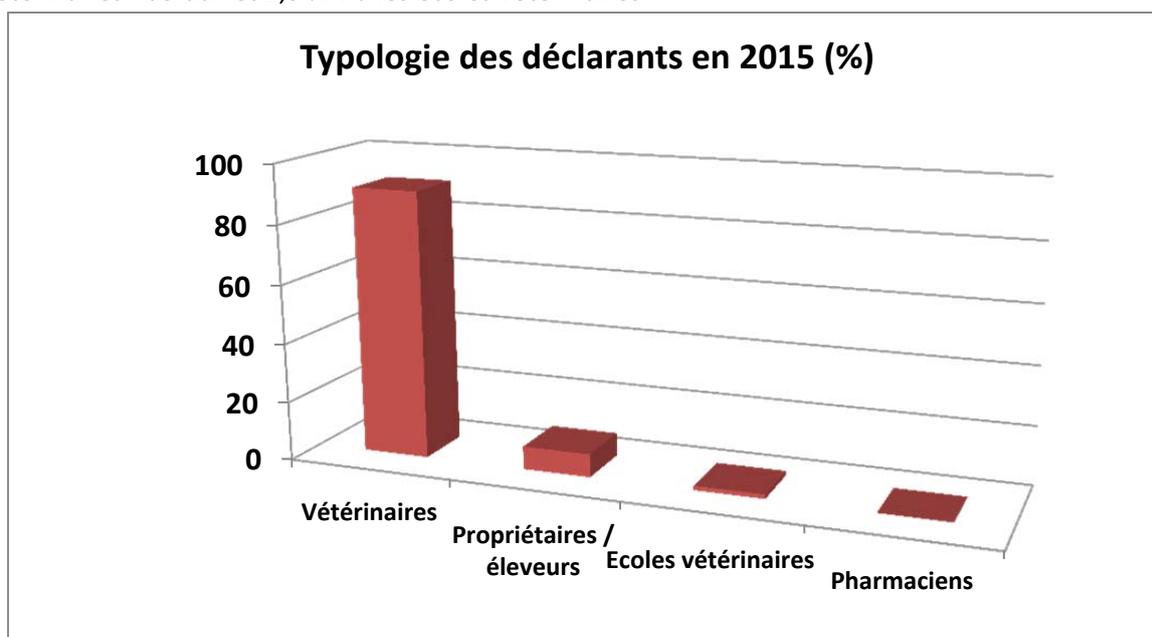
En matière de disponibilité, l'augmentation des déclarations des ruptures va permettre de disposer d'une vision plus globale de la situation afin de renseigner efficacement les vétérinaires praticiens. **Il apparaît nécessaire, notamment pour les vaccins, que les déclarations soient faites le plus tôt possible et soient plus précises sur la situation du marché** : quantités, parts des ventes, ventes par espèce animale et présentation si cela a son importance, « état de la concurrence », motif de la rupture et lien avec le délai de réapprovisionnement le cas échéant. Un suivi des difficultés des filières où la disponibilité est la plus critique est envisagé par l'agence : des réunions d'échanges pour dégager des pistes concrètes d'amélioration vont être organisées.

III. Les données de pharmacovigilance

A. Les données de pharmacovigilance

1. Les déclarants et les circuits de déclaration

La typologie des déclarants en 2015 est très similaire à celle observée les années précédentes : les vétérinaires sont à l'origine de la majorité des déclarations effectuées en France (90,6 % par les vétérinaires libéraux et 1,5 % via les écoles vétérinaires).



Ces déclarations sont transmises soit aux acteurs institutionnels, l'Anses-ANMV et le centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon (CPVL), soit aux firmes pharmaceutiques concernées, les titulaires et exploitants d'AMM.

La totalité des déclarations transmises au CPVL ou directement à l'Anses-ANMV sont enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance vétérinaire.

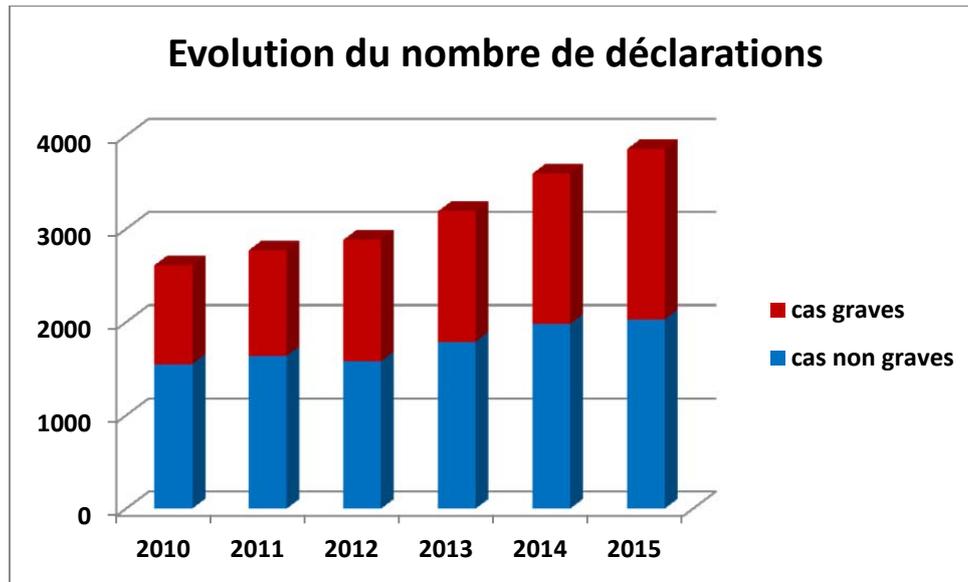
En ce qui concerne les déclarations transmises aux titulaires d'AMM, ces derniers ont une obligation réglementaire de transmission par voie électronique à l'Anses-ANMV **de tous les cas graves** survenus en France dans un délai de 15 jours. En revanche, à l'heure actuelle, cette obligation de transmission au fil de l'eau ne concerne pas les cas non graves. Ceux-ci sont toutefois enregistrés et analysés également par les titulaires d'AMM mais ils ne sont portés à la connaissance de l'Anses-ANMV qu'à l'occasion du dépôt de rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs). Ces rapports font la synthèse de tous les cas (graves et non graves collectés et analysés par le titulaire d'AMM) et sont transmis selon un calendrier défini par la réglementation. C'est ainsi que les cas non graves peuvent être portés à la connaissance de l'Anses-ANMV jusqu'à trois ans après leur survenue.

Dans le cadre de ce rapport, pour les déclarations transmises par les titulaires d'AMM, seules celles transmises électroniquement ont été prises en compte.

2. Evolution du nombre de déclarations

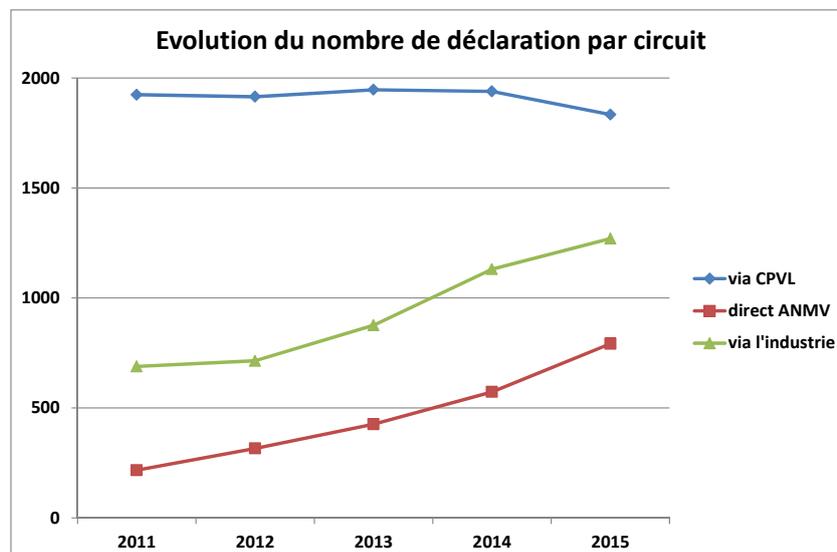
Le graphique ci-dessous montre la progression du nombre de déclarations au cours des 5 dernières années. En 2015, le nombre total de déclarations était de **3857**, ce qui représente une augmentation de 39 % depuis 2011. Cette évolution concerne à la fois les cas graves et non graves.

Ces données correspondent au nombre de déclarations d'effets indésirables survenus chez *l'animal* à la suite de l'administration d'un médicament vétérinaire ou, dans le cadre de la « cascade », d'un médicament à usage humain.

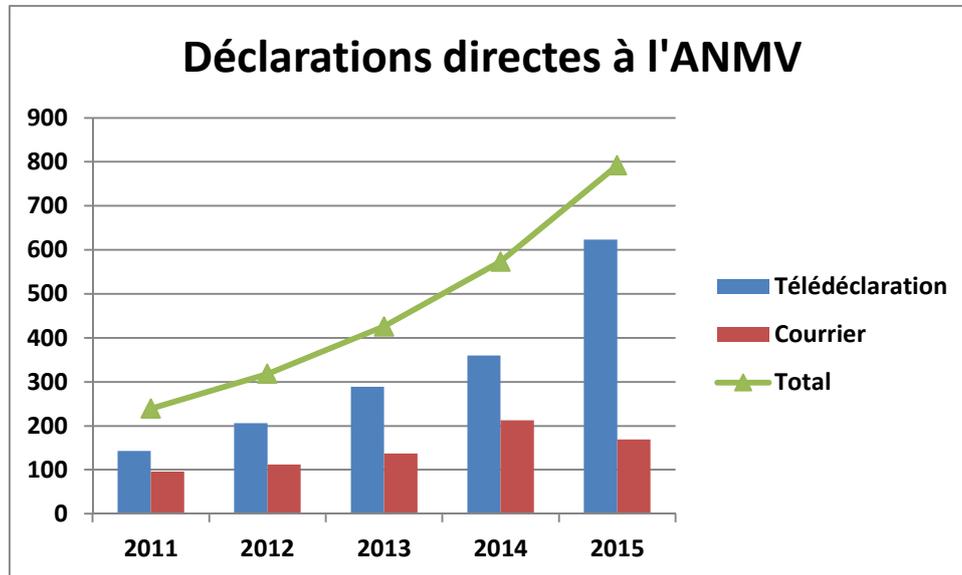


Cette augmentation du nombre de déclarations au cours de ces 5 dernières années concerne l'ensemble des principales espèces.

Cette augmentation du nombre total de déclarations s'accompagne d'une évolution des circuits de déclaration. Si le circuit de déclaration via le Centre de Pharmacovigilance de Lyon représente toujours en 2015 près de 50 % des déclarations, ces dernières années ont vu la montée en puissance des déclarations via les titulaires d'AMM (industrie) et également directement auprès de l'Anses-ANMV.



Le nombre de déclarations qui sont envoyées directement à l'Anses-ANMV augmente tous les ans de plus de 40 % (Cf ci-dessous). Leur mode de transmission évolue également avec, au cours des ans, une diminution des déclarations transmises par courrier et une augmentation des déclarations transmises via le site de télédéclaration. En 2015 la télédéclaration a représenté près de 80 % des déclarations transmises directement à l'Anses-ANMV.

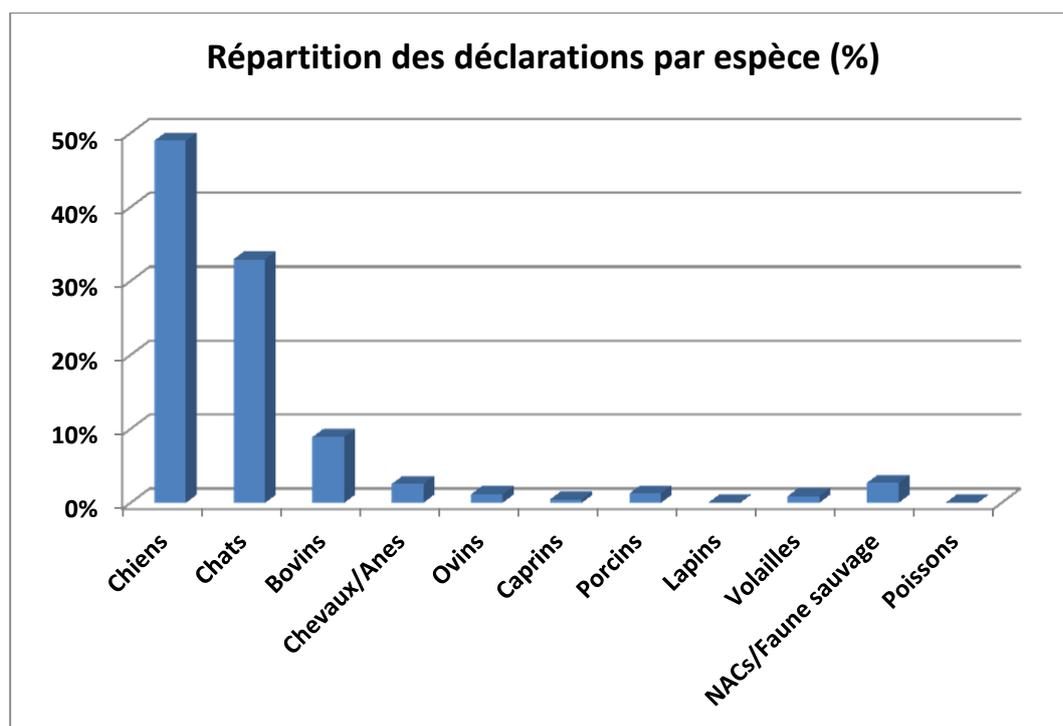


B. Les cas graves et non graves chez les animaux en 2015

En 2015, 3857 déclarations spontanées chez les animaux ont été enregistrées, dont 1827 ont été jugées graves. Entre 2014 et 2015, le nombre total de déclarations spontanées concernant les animaux a augmenté de 7 %. La répartition entre cas graves et non graves a très légèrement augmenté entre ces deux années (44,9 % de cas graves en 2014 contre 47,4 % en 2015).

1. Répartition des cas par espèces

Comme les années précédentes, la très grande majorité des déclarations des effets indésirables déclarés en 2015 concerne les carnivores domestiques avec près de 82 % des déclarations pour les chiens et les chats. Les déclarations chez les bovins représentent 8,9 % des déclarations. Pour les autres espèces, les déclarations représentent toujours moins de 3 % par espèce.

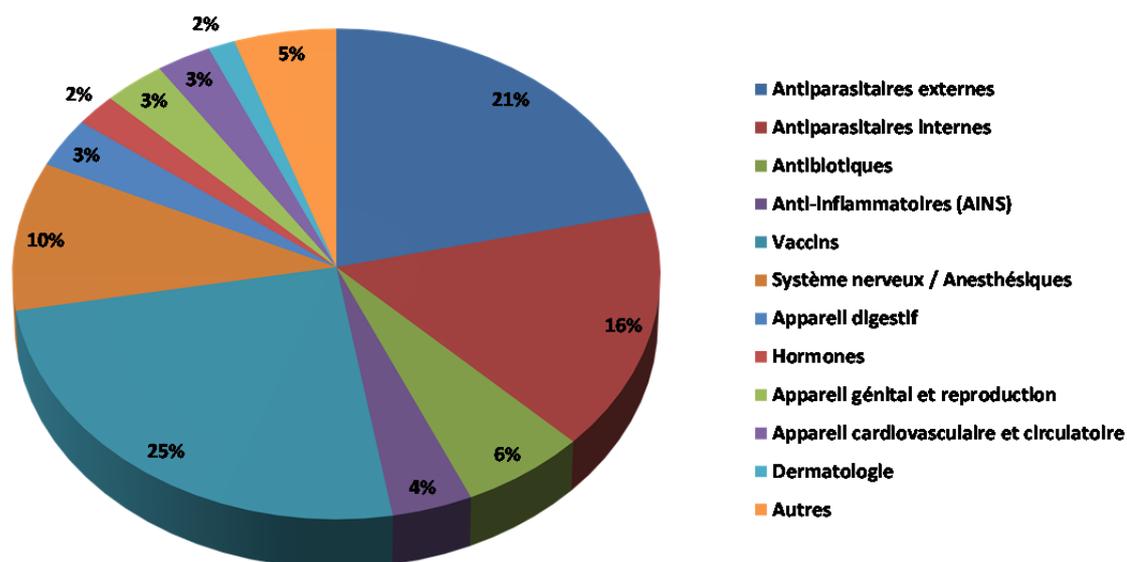


Les déclarations survenues chez les lapins ont été réparties entre les cas apparus dans les élevages industriels (colonne « lapins ») et ceux apparus chez les lapins domestiques (colonne « NACs »). Sur les 103 déclarations NACs/faune sauvage, 70 concernent les lapins domestiques.

2. Répartitions des effets indésirables déclarés par espèce et par classe thérapeutique

Une déclaration peut concerner plusieurs médicaments et chaque médicament appartient à une classe thérapeutique spécifique. Ainsi, en 2015, 4997 médicaments sont recensés dans les 3857 déclarations collectées pour l'animal. La répartition des effets indésirables par espèce en fonction de la ou (des) classe(s) thérapeutique(s) des médicaments cités dans les déclarations est présentée ci-après.

Répartition par classe thérapeutique



La répartition par espèce et par classe thérapeutique est présentée dans le tableau ci-dessous.

	Chiens	Chats	Bovins	Chevaux / Anes	Ovins	Caprins	Porcins	Lapins	Volailles	NACs / Faune sauvage	Autres	TOTAL
Antiparasitaires externes	499	498	11	2	0	1	0	0	1	21	35	1068
Antiparasitaires internes	237	383	95	11	23	11	4	0	10	21	0	795
Antibiotiques	127	61	71	8	0	3	9	0	7	17	1	304
Anti-inflammatoires (AINS)	128	37	16	12	0	0	0	0	0	3	0	196
Vaccins	749	179	137	44	28	2	46	1	18	38	1	1243
Système nerveux / Anesthésiques	272	151	17	41	0	2	0	0	0	7	0	490
Appareil digestif	83	49	26	3	0	2	0	0	0	1	0	164
Hormones	60	38	3	2	0	0	0	1	1	2	0	107
Appareil génital et reproduction	107	30	18	1	1	1	0	0	0	0	0	158
Appareil cardiovasculaire et circulatoire	79	55	6	1	0	0	0	0	0	0	0	141
Dermatologie	36	24	1	1	0	0	0	0	1	6	0	69
Autres	180	55	15	7	0	0	1	0	0	4	0	262
TOTAL	2557	1560	416	133	52	22	60	2	38	120	37	4997

Les déclarations survenues chez les lapins ont été réparties entre les cas apparus dans les élevages industriels (colonne « lapins ») et ceux apparus chez les lapins domestiques (colonne « NACs »).

Les principales classes thérapeutiques impliquées dans des déclarations de pharmacovigilance sont reprises dans le tableau ci-dessus. En ce qui concerne les médicaments regroupés dans la catégorie « autres », il s'agit très majoritairement de collyres, de produits immunomodulateurs ou de vitamines.

A noter que certains types de médicaments étant très fréquemment associés (par exemple les anesthésiques, ou encore certains vaccins), la part totale de leurs catégories se trouve ainsi fortement augmentée.

En termes de répartition entre cas graves et non graves, comme les années précédentes, 2/3 des déclarations pour les **antiparasitaires externes** sont classées en non graves et à l'inverse, 2/3 des déclarations pour les **vaccins** sont classées en graves.

3. Répartition des cas par type d'information

Les effets indésirables susceptibles d'être déclarés comprennent à la fois les effets indésirables des médicaments vétérinaires au sens strict, les suspicions de manque d'efficacité, les informations sur les risques éventuels sur l'environnement ainsi que sur la validité des temps d'attente des médicaments vétérinaires. La répartition des cas reçus en 2015 dans chacune de ces catégories est reprise dans le tableau suivant.

Effet indésirable chez l'animal	3459
Suspensions de manque d'efficacité	393
Problème de résidus	5
Problème environnemental	0

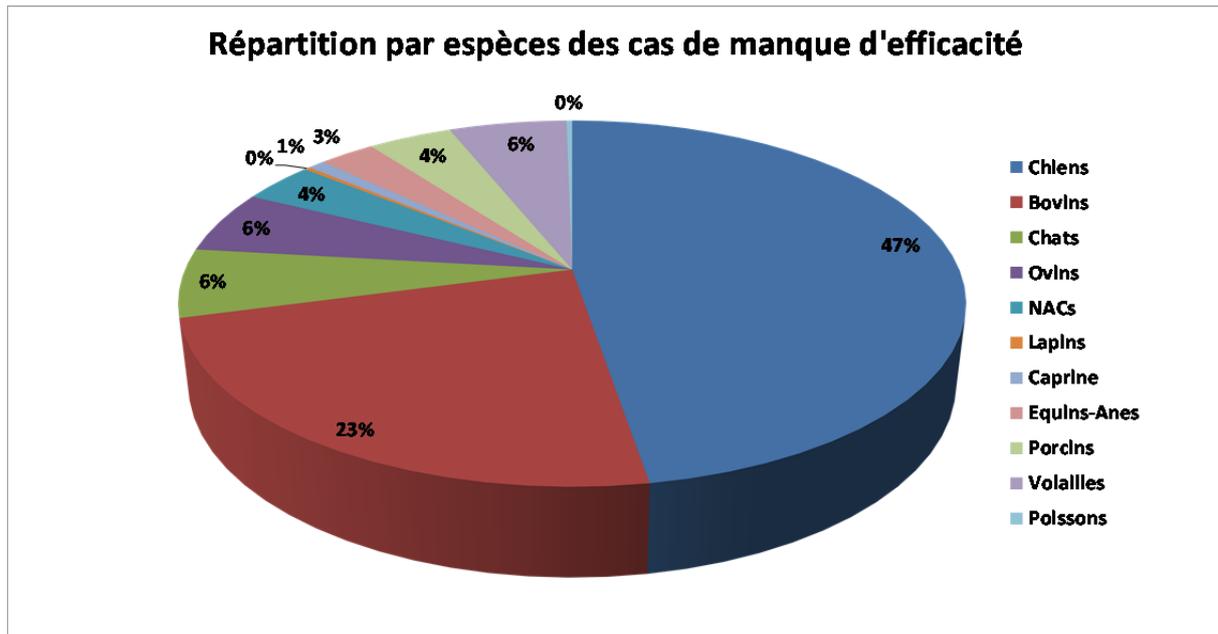
Comme les années précédentes, les cas d'effets indésirables chez l'animal sont toujours nettement prépondérants (90 %).

Les suspicions de manque d'efficacité représentent 10 % des déclarations et les autres cas moins de 0,2 %. Toutefois, ces déclarations étant généralement des cas non graves, ils sont le plus souvent transmis à l'Anses-ANMV par les titulaires d'AMM par l'intermédiaire des PSURs et non au fur et à mesure de leur survenue.

Suspensions de manque d'efficacité

En 5 ans, le nombre total de déclarations de suspicions de manque d'efficacité a été multiplié par plus de 4 et en 2015 il atteint 363. Cette augmentation concerne l'ensemble des principales espèces. Cette évolution pourrait témoigner d'une meilleure sensibilisation des vétérinaires (et des éleveurs) à ce volet de la pharmacovigilance, du fait des actions de communication et de formation mises en place ces dernières années.

Sur 5 ans, ce nombre de déclarations a été multiplié par 5 chez les chiens, 4 chez les bovins et 1,6 chez les chats. Cette tendance sur les 5 dernières années concerne également les filières porcine et avicole pour lesquelles le nombre de suspicion de manque d'efficacité a été multiplié par plus de 10. Toutefois, compte tenu du faible nombre de déclarations que cela représente (respectivement 15 et 21 déclarations pour ces 2 filières en 2015), cette augmentation est à relativiser.



Les espèces les plus représentées dans les déclarations de manque d'efficacité sont, comme les années précédentes, les chiens (47 %), les bovins (23 %). Comme l'année dernière, on peut noter la part importante des bovins dans cette catégorie par rapport au nombre global de cas par espèce (où les bovins comptent pour moins de 10% du total).

Comme les années précédentes, avec près de 50 % des déclarations, la classe thérapeutique la plus représentée est les vaccins. Néanmoins, très souvent, la suspicion de défaut d'efficacité se fonde sur l'apparition de maladies chez les animaux vaccinés, alors que certains produits ne sont destinés qu'à offrir une protection partielle contre certaines maladies (ex : réduction de signes cliniques).

Par ailleurs, les protocoles vaccinaux (nombre d'injections à réaliser, calendrier précis, âge minimum des animaux...) nécessaires à l'obtention d'une bonne immunité peuvent ne pas être strictement respectés (notamment lorsque la maladie survient avant la fin de la primovaccination). L'évaluation de ces cas est donc assez délicate et plurifactorielle, et la plupart du temps les conditions d'utilisation de ces vaccins (non respects des protocoles, infection préexistante à la vaccination ...) ne permettent pas de conclure quant à un éventuel défaut des produits.

Les problèmes de résidus

Comme les années précédentes, quelques déclarations relatives à des suspicions de résidus de médicaments vétérinaires dans le lait ont été déclarées. Les 5 déclarations transmises à l'Anses-ANMV en 2015 concernent toutes des échantillons de lait déclarés « positifs » aux inhibiteurs par la méthode officielle de dépistage des résidus d'antibiotiques dans le lait. Toutefois, dans tous ces cas, aucune quantification ni identification de la ou des molécules incriminées n'était disponible.

En fonction de la sensibilité des différents tests qui peuvent être réalisés, certaines molécules peuvent être détectées à un taux inférieur à la LMR (Limite Maximale de Résidus), d'autres au-dessus et le plus grand nombre autour de la LMR.

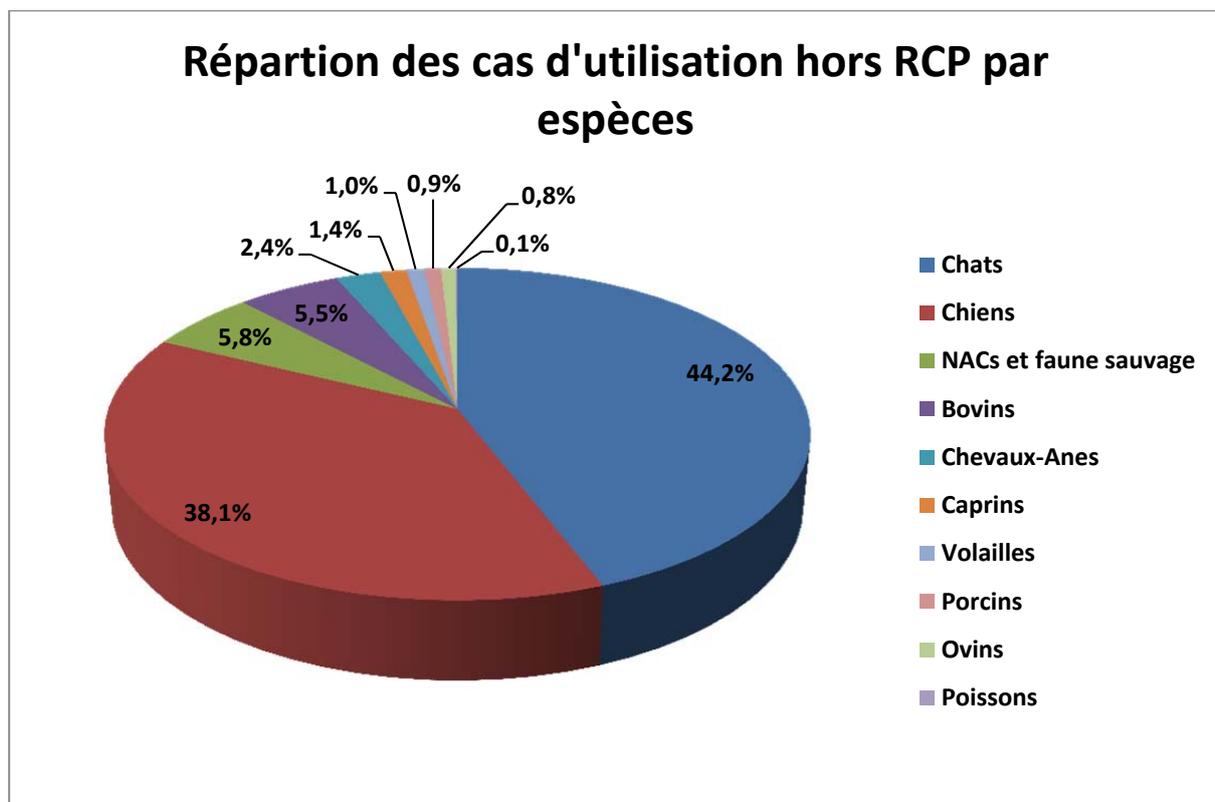
Les problèmes environnementaux

En 2015, aucun cas d'effet indésirable sur l'environnement n'a été déclaré. Les résultats des années précédentes montrent que mis à part d'éventuels accidents (notamment des animaux sauvages consommant des carcasses d'animaux euthanasiés), le système de pharmacovigilance vétérinaire ne permet pas de mettre en évidence d'éventuels problèmes environnementaux.

Utilisations hors RCP

Le code de la santé publique (article L.5143-4) définit dans quelles conditions un vétérinaire peut prescrire l'utilisation d'un médicament en dehors des conditions de son autorisation. Sur l'ensemble des 3857 cas déclarés chez l'animal en 2015, 1143 concernaient des utilisations en dehors des conditions définies dans l'autorisation de mise sur le marché, ce qui représente environ, comme les années précédentes, près de 30 % des déclarations. Toutefois, ce nombre est probablement sous-estimé, car, en dehors des cas évidents tels qu'une espèce de destination non prévue par l'AMM et en l'absence de la précision formelle de l'utilisation hors AMM, les effets indésirables sont considérés par défaut comme étant survenus à la suite d'une administration dans le cadre de l'autorisation du médicament.

Les espèces concernées sont principalement les chats (44 % des déclarations), les chiens (38 %) et les bovins (5,8 %). Cette répartition par espèce est assez comparable aux résultats obtenus les années précédentes.



La légère prédominance de l'espèce féline dans ces chiffres tient encore en partie aux nombreux cas (158) déclarés suite à l'utilisation hors AMM d'antiparasitaires pour chiens à base de perméthrine chez des chats. Toutefois, grâce aux différentes mesures mises en place par l'Anses-ANMV ces dernières années (étiquetage, communiqués de presse) ce nombre de déclarations est en nette

diminution depuis plusieurs années et par rapport à 2014, cette diminution est encore de 25 %. Si l'on exclut les données correspondantes, les effets indésirables déclarés chez les chats repassent en seconde position (35 %), derrière les chiens (44 %).

Les antiparasitaires restent impliqués dans la grande majorité (environ les 2/3) des usages hors AMM déclarés chez des chats : il s'agit principalement de surdosages, d'usage chez des chats de produits destinés aux chiens et/ou d'erreur d'administration (ingestion de produits prévus pour application cutanée).

Ces tendances se retrouvent chez le chien, pour lesquels les antiparasitaires représentent également à eux seuls 40 % des cas déclarés d'usages hors AMM, avec des motifs très comparables.

On peut également noter que 5,6 % des déclarations hors RCP concernent les NACs / faune sauvage. Ce résultat n'est pas surprenant dans la mesure où peu de médicaments vétérinaires sont autorisés chez ces espèces mineures. Ces déclarations concernent principalement les lapins de compagnie.

C. Les actions spécifiques 2015

1. Les actions de formation des vétérinaires

Dans le cadre de la promotion de la pharmacovigilance auprès des vétérinaires, l'Anses-ANMV a poursuivi en 2015 ses actions de formations auprès des étudiants vétérinaires et des vétérinaires sanitaires.

Formation initiale

Une conférence sur la pharmacovigilance à destination des étudiants de 5^e Année a été organisée à ONIRIS (Ecole vétérinaire de Nantes) dans le cadre de l'enseignement inter école en médecine caprine. Cette conférence a été l'occasion de présenter le système français de pharmacovigilance vétérinaire et également le contexte réglementaire de la cascade.

Formation continue

En 2015, l'Anses-ANMV a poursuivi son partenariat avec l'ENSV et la SNGTV dans le cadre de l'organisation du module de formation destiné aux **vétérinaires sanitaires** intitulé « Antibiorésistance-Pharmacovigilance ». Même si le nombre de participants est en nette diminution par rapport à l'année précédente (69 versus 359) depuis la mise en place de ce module (2013), un total de 742 vétérinaires a déjà suivi ce module.

2. Les actions de communication

Les congrès

De nombreux sujets en lien avec la pharmacovigilance ont été présentés dans différents congrès tout au long de l'année 2015 :

EAVPT

A l'occasion du congrès international de "l'European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology" (EAVPT), l'**Application de la pharmacologie en pharmacovigilance** a été discutée à partir de 3 points de vue différents : l'approche de l'industrie (SIMV), celle d'un pharmacologue (Laboratoire de fougères de l'Anses) et enfin celle d'un pharmacovigilant (Anses-ANMV). Ces interventions ont mis en exergue l'apport de la pharmacologie dans la compréhension des différents facteurs et mécanismes participant à la survenue d'effets indésirables.

SNGTV

Un bilan des effets indésirables déclarés pour les antiparasitaires chez les animaux de rente a été présenté à l'occasion des journées nationales de la SNGTV.

Au 30 novembre 2014, on comptait sur l'ensemble de la base de pharmacovigilance française 2034 déclarations impliquant des animaux de rente et pour lesquelles au moins un médicament antiparasitaire était cité. La grande majorité de ces déclarations concerne un événement indésirable survenu chez les bovins (1101 déclarations) suivie par les chevaux (542 déclarations) puis les ovins (230 déclarations), enfin les volailles, les caprins et les porcins avec respectivement 71, 50 et 40 déclarations.

Chez les bovins et chez les équins, plus de 50% des déclarations concernent un événement indésirable survenu après l'administration d'un antiparasitaire endectocide ; chez les ovins, les caprins et les porcins, la majorité des déclarations concerne un anthelminthique. Cette différence est probablement plus à associer à un usage plus courant des endectocides chez les bovins et les chevaux que dans les trois autres espèces qu'à une sensibilité particulière des bovins et des chevaux aux lactones macrocycliques.

La mort est une des principales causes de déclaration. Selon les espèces, sa fréquence est supérieure ou égale à 50% des déclarations, à l'exclusion des chevaux pour lesquels elle n'est rapportée que dans 26.1% des déclarations. Les principaux signes cliniques rapportés après traitement avec un antiparasitaire dans les diverses espèces sont l'ataxie, la léthargie, l'anorexie, l'hypersalivation et la diarrhée avec des fréquences variant d'une espèce à l'autre. Pour les volailles, la chute de ponte est le 4^{ème} signe clinique le plus cité.

AFVAC

A l'occasion du congrès de l'Association Française des Vétérinaires pour Animaux de Compagnie, trois communications en lien avec la pharmacovigilance ont été présentées, dont les 2 premières par le Département pharmacovigilance.

La première intervention avait pour thème « **La pharmacovigilance au service du praticien** » et l'objectif de cette présentation était de convaincre les vétérinaires de l'utilité de déclarer les effets indésirables, à partir d'exemples concrets, et de leur rappeler les modalités pratiques de la déclaration (que déclarer, comment, à qui). Ce fut également l'occasion de revenir sur l'organisation du système national de pharmacovigilance au sein duquel le vétérinaire occupe un rôle central, et sur ses limites. Enfin, les éléments clé de la déclaration (nom du ou des médicaments, description des signes cliniques observés et éléments de chronologie) ont également été rappelés.

La seconde présentation concernait les **effets indésirables des Anesthésiques et antalgiques en 2014**. Ces médicaments représentaient 6,2% des effets indésirables déclarés en 2014 chez le chien, et 8,6 % chez le chat. Les déclarations correspondantes ont la particularité de concerner de façon quasi systématique plusieurs produits puisqu'elles rapportent des événements indésirables survenant dans le cadre de protocoles d'anesthésies faisant appel à des associations de molécules. Les médicaments du système nerveux cités dans ces déclarations étaient par ordre de fréquences pour les 2 espèces, les anesthésiques généraux, les agonistes des récepteurs alpha2, les analgésiques morphiniques et enfin les tranquillisants et anticonvulsivants. Etaient également cités dans ces déclarations des médicaments appartenant à d'autres groupes pharmaco-thérapeutiques notamment des antibiotiques, des AINS ou des corticoïdes. Les principaux effets rapportés dans les

déclarations, outre la mort de l'animal étaient des troubles neurologiques, respiratoires, digestifs et cardio-vasculaires.

La dernière présentation a été réalisée par Cédric Chiarlone qui a présenté les résultats de sa thèse vétérinaire soutenue à l'ENVT fin 2014, **Promouvoir la déclaration dans la profession vétérinaire : étude prospective et analyse du système de pharmacovigilance vétérinaire en milieu universitaire.**

Dans une 1^{ère} partie, cette thèse explique la nécessité d'un système tel que celui de la Pharmacovigilance puis présente le fonctionnement du système français et les différents termes techniques relatifs à la déclaration. Dans une 2^{ème} partie sont présentés les résultats d'une étude prospective menée au service de Dermatologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse pendant 10 semaines. Les résultats obtenus mettent en évidence la sous-déclaration dans les écoles vétérinaires. La dernière partie est consacrée à une réflexion sur le système de Pharmacovigilance dans le cursus vétérinaire en France afin de le promouvoir. Les principales pistes d'amélioration proposées rejoignent les priorités de l'Anses-ANMV, à savoir la nécessité d'améliorer la formation initiale des étudiants et également d'améliorer le site de télédéclaration.

AVEF

A l'occasion du congrès de l'Association Vétérinaire Equine Française, le Département pharmacovigilance a présenté un bilan des principaux **effets indésirables déclarés chez les chevaux en 2014.**

En 2014, 95 déclarations ont été transmises pour les chevaux. Les effets indésirables rapportés ont été considérés comme graves dans 38 d'entre-elles et ils ont abouti à la mort de 21 chevaux. Un total de 117 médicaments est recensé dans l'ensemble des déclarations collectées. Les cinq principales classes thérapeutiques impliquées sont par ordre décroissant les médicaments agissant sur le système nerveux, puis les vaccins, les antibiotiques, les antiparasitaires internes et les AINS. La répartition entre cas graves et non-graves varie selon la classe thérapeutique concernée.

Les principaux types d'effets rapportés sont, par ordre décroissant, des troubles systémiques, neurologiques, des réactions au site d'injection, la mort, des troubles digestifs, des réactions immunitaires, des réactions cutanées, des troubles respiratoires, des troubles cardio-vasculaires et des troubles musculo-squelettiques, différents troubles pouvant être rapportés dans une même déclaration.

La participation à des thèses vétérinaires

L'Anses-ANMV favorise la conduite de travaux de recherche et de thèse dans le domaine de la pharmacovigilance en mettant à disposition les données de la base nationale de pharmacovigilance.

Ainsi en 2015, une thèse vétérinaire sur la pharmacovigilance des coxibs a été soutenue en octobre à ONIRIS par Adrianna SPERONI. Cette thèse présente l'analyse de l'ensemble des déclarations d'effets indésirables spontanés enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance et suspectées d'être la conséquence d'un traitement par un des quatre coxibs mis sur le marché en France depuis 2004.

Entre mai 2005 et mars 2015, 403 déclarations d'effets indésirables imputables à un coxib (classée A, B, O ou O1) chez le Chien ont ainsi été analysées.

Les résultats montrent que les cas graves impliquant un coxib représentent près de la moitié des déclarations d'effets indésirables chez le Chien. Les troubles digestifs représentent près de la moitié de ces cas graves. Viennent ensuite principalement les atteintes rénales, hépatiques et nerveuses.

3. Le suivi des autorisations

Modifications d'AMM

Grâce aux déclarations et à leur exploitation dans le cadre des activités de pharmacovigilance, la rubrique « Effets indésirables » du RCP des médicaments vétérinaires est régulièrement contrôlée et elle peut, si nécessaire être complétée et/ou modifiée afin de tenir compte de nouveaux effets indésirables et/ou de modification de la fréquence d'apparition d'effets déjà connus. C'est ainsi qu'en 2015, 53 médicaments ont fait l'objet d'une modification de leur RCP suite aux données de pharmacovigilance (Cf annexe 1).

Ces modifications concernent principalement la rubrique du RCP relative aux « Effet indésirables » (ex : les colliers SERESTO®, les spot on ACTIVYL TICK PLUS®, le vaccin LEUCOGEN®) mais peuvent également concerner d'autres rubriques comme les « Mises en garde particulières » (ex : PEXION®), les précautions à prendre chez les animaux (ex : RECUVYRA®, VIRBACTAN®) ou par la personne qui administre le médicament (ex : la gamme des comprimés ENACARD®), voire encore les contre-indications (ex : CYDECTINE® 1% solution injectable pour ovins). Ces modifications sont issues de l'exploitation des déclarations spontanées et également des données de la littérature.

Afin que toute personne dispose d'informations validées et actualisées, les modifications d'AMM ayant un impact pour l'utilisation du médicament font l'objet d'une publication mensuelle sur le site internet de l'Anses (« Lettre d'information mensuelle sur les médicaments vétérinaires »).

Suspension d'AMM

CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS®

Ce médicament, commercialisé en France depuis août 2011 et dont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est détenue par les laboratoires NORBROOK, est un antiparasitaire interne et externe à base d'ivermectine et de closantel autorisé chez les bovins.

Suite à l'enregistrement de plusieurs cas de réactions indésirables chez des bovins traités avec le médicament CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS®, l'Agence, via un communiqué de presse publié en juillet 2012, invitait les vétérinaires à lui transmettre les déclarations d'effets indésirables susceptibles d'être liés à ce médicament.

En effet, l'analyse des données de pharmacovigilance par les experts de l'Anses-ANMV mettait en évidence que les effets indésirables décrits concernaient le plus souvent des symptômes neurologiques (ataxie, difficulté locomotrice), une perte de vision parfois irréversible, et des troubles du comportement alimentaire (anorexie) et de la digestion (diarrhée). Ces symptômes pouvaient être dus à une intoxication au closantel alors qu'aucun surdosage ni léchage avérés n'étaient rapportés.

Suite aux déclarations enregistrées, la rubrique « Effets indésirables » du RCP de ce médicament a été complétée avec les informations suivantes : « Dans de très rares cas (moins d'un animal sur 10 000 animaux, y compris les cas isolés), des signes neurologiques tels que la cécité, l'ataxie et décubitus peuvent survenir après l'administration du produit. Ces cas peuvent également être associés à des signes gastro-intestinaux tels que l'anorexie, la diarrhée et dans les cas extrêmes, ces signes peuvent persister et entraîner la mort de l'animal. »

Dans le cadre du dispositif de pharmacovigilance vétérinaire mis en œuvre, un nouveau bilan au 31 mai 2015 faisait état de 123 déclarations impliquant le CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS®. Sur les 401 bovins affectés, 121 étaient morts ce qui correspondait à 30 % de mortalité des animaux affectés. En conséquence, et même si l'incidence globale des effets secondaires

rapportés en France restait très rare (inférieure à 1 animal sur 10 000), l'Anses-ANMV a estimé que le rapport bénéfice-risque de ce médicament était maintenant défavorable et, à titre de précaution, a suspendu l'AMM de ce médicament et demandé un rappel des lots détenus par les ayants droit (vétérinaires, groupements agréés et pharmaciens).

L'AMM de ce médicament ayant été délivrée dans le cadre d'une procédure européenne, la décision française de suspension pour raisons de pharmacovigilance a automatiquement déclenché une procédure d'harmonisation au niveau européen. Dans son évaluation, le Comité du médicament vétérinaire de l'EMA a pris en compte les données supplémentaires transmises par les laboratoires NORBROOK, pour examiner les facteurs potentiels de risque liés aux événements indésirables chez les animaux et les explications possible de l'incidence plus élevée d'événements indésirables mortels rapportés en France par rapport à d'autres États membres de l'UE.

Suite à cette évaluation, la Commission Européenne a conclu, dans une décision publiée le 29 mars 2016, que « bien que le mécanisme sous-jacent des événements indésirables n'ait pas encore été déterminé, le rapport bénéfice/risque du Closamectin Pour-On Solution POUR BOVINS® était favorable sous réserve de compléter les informations du RCP et de mettre en œuvre des mesures supplémentaires d'atténuation et de surveillance des risques. »

Cette décision s'imposant à l'ensemble des Etats Membres, la suspension de l'AMM de ce médicament devra être abrogée dès que les mesures retenues par la Commission seront en place par le titulaire.

D. Perspectives 2016

Une des priorités de l'Anses depuis plusieurs années concerne l'amélioration du système de pharmacovigilance et en particulier s'applique à inciter les déclarants potentiels à transmettre les effets indésirables dont ils ont connaissance. A côté des actions de communication/formation qui jouent un rôle important dans la promotion de la pharmacovigilance, un autre axe d'amélioration concerne les outils de déclaration. En effet, dans le cadre des enquêtes et/ou discussions avec les vétérinaires sur les freins et les motivations à la déclaration, les supports de déclaration disponibles ont été évoqués. Pour promouvoir la pharmacovigilance, il faut que les outils soient le plus adaptés et faciles d'utilisation possibles. En conséquence, vont être revus le formulaire de déclaration ainsi que le site de télédéclaration.

Formulaire de déclaration

Le modèle animal actuellement disponible est adapté à la médecine vétérinaire individuelle mais est moins pertinent dans le cas de traitement collectif d'animaux en troupeau ou en bande. En collaboration avec des vétérinaires de la SGNTV représentant diverses filières industrielles (porcine, aviaire, cunicole), Le format de la fiche de déclaration actuelle a été révisé et un nouveau formulaire spécifique plus adapté au traitement collectif, avec des données adaptées à chaque filière concernée, va être créé et proposé dans les prochains mois.

Télédéclaration

Si la mise à disposition d'un site de télédéclaration pour la pharmacovigilance vétérinaire est globalement très appréciée, ses limites ont également été soulignées, en particulier :

- L'absence de système de *login* afin de ne pas devoir saisir ses informations personnelles à chaque notification ;

- L'absence de connexion avec la base de données des AMM permettant de remplir automatiquement certains champs relatifs au médicament concerné (notamment le titulaire, la formulation, le numéro d'AMM) ;
- L'absence de possibilité de transmettre des fichiers en pièce jointe (par ex des résultats de laboratoire) qui éviterait au déclarant de devoir les lister dans la fiche.

En conséquence, afin de faciliter la déclaration des effets indésirables, le site de télédéclaration disponible sur le site de l'Anses va être réformé. Ce nouveau site mettra à disposition des utilisateurs :

- des outils d'aide à la saisie en ligne (création de compte utilisateur, listes déroulantes, notes explicatives sur les informations attendues, ...).
- des données de la déclaration variables en fonction de l'espèce animale concernée.
- une possible sélection des médicaments vétérinaires autorisés et des données associées (titulaires d'AMM, n° d'autorisation ...) grâce à un interfaçage avec la base de données du médicament vétérinaire).
- la possibilité de joindre des documents (analyses, photos, ...)

IV. Actions à l'international³¹ : rôle de centre collaborateur de l'OIE

Chaque année, l'Anses-ANMV participe à des actions internationales, en tant qu'autorité compétente française en charge des médicaments vétérinaires mais également en tant que centre collaborateur de l'organisation mondiale de la santé animale (OIE) pour le médicament vétérinaire. A ce titre, les inspecteurs, les évaluateurs et experts de l'Anses-ANMV participent aux actions de formations, d'audits et d'échanges inscrits au programme de travail des activités internationales de l'agence.

L'Anses-ANMV est membre de la PIC/S (organisation de coordination pour l'inspection pharmaceutique) et du VICH (Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'enregistrement des médicaments vétérinaires). Au sein de ces instances sont discutées les règles et les exigences techniques applicables à la fabrication industrielle des médicaments au plan mondial, qui sont ensuite adoptées au niveau européen et s'appliquent à l'ensemble des pays membres de l'Union européenne. Ces dispositions garantissent un haut niveau de qualité aux médicaments vétérinaires et l'assurance de leur sécurité pour les utilisateurs et les consommateurs de denrées alimentaires d'origine animale.

L'Anses-ANMV participe aux différents groupes de travail en place au sein de ces instances.

A. Inspection

Chaque année, les inspecteurs de l'Anses-ANMV conduisent également des inspections en pays tiers, dans des établissements fabricants des médicaments vétérinaires destinés au marché européen. En 2015, 4 inspections ont été conduites à l'international, portant sur un total de 48 jours de mission. Les inspecteurs participent aux réunions de la PIC'S.

B. Contrôle de la qualité - contrefaçon

L'Anses-ANMV a mis en place des échanges avec des laboratoires étrangers situés dans des pays où la contrefaçon sévit de manière endémique (Asie, Afrique). Elle a ainsi reçu et analysé en 2015 les premiers échantillons pour la détection de contrefaçons prélevés dans ces pays.

³¹ <https://www.anses.fr/fr/content/activites-internationales-de-lagence-nationale-du-medicament-veterinaire>

CONCLUSION

Suite aux problèmes en médecine humaine liés au Mediator, une politique de renforcement de la politique de contrôle post-AMM a été mise en œuvre depuis 2011. Au bout de 5 ans force est de constater que le niveau de gestion de la qualité des médicaments vétérinaires a augmenté. Le système de déclaration des problèmes liés aux médicaments (défaut qualité ou pharmacovigilance) tant par l'industrie que par les utilisateurs semble désormais bien connu et efficace.

Inspection et surveillance du marché

L'analyse qualitative des résultats d'inspection montre que des progrès significatifs ont été réalisés en matière de surveillance et d'amélioration continue, aux différents maillons de la chaîne pharmaceutique. En prévention des contrefaçons, notamment par la gestion des clients ayant-droits, et par la gestion des retours chez les distributeurs en gros. La maîtrise de la chaîne du froid semble acquise pour le colisage et la livraison et aucun écart critique n'a été relevé concernant la pharmacovigilance. La logistique des médicaments thermosensibles et la gestion des réclamations/rappels et retraits de lots restent cependant perfectibles.

Les activités de surveillance de la qualité des médicaments mis sur le marché sont stables, après une phase de développement soutenu..

Concernant la disponibilité des médicaments vétérinaires sur le marché, les travaux sur les carences thérapeutiques seront poursuivis en 2016 avec chaque filière de production animale, en fonction des pistes d'évolution réglementaires envisagées et dans le cadre de la réforme de la réglementation européenne. La recherche de solutions pour les ruptures de marché avérées ou annoncées sera également poursuivie en 2016, et axée en premier lieu sur le développement des déclarations précoces et complètes, et sur la recherche d'alternatives.

Pharmacovigilance

Avec 7 % d'augmentation par rapport à l'année précédente, le bilan 2015 montre que l'augmentation du nombre total de déclarations observée ces dernières années se poursuit. Les résultats sont dans l'ensemble comparables à ceux obtenus les années précédentes et confirment que le système national mis en place permet effectivement de détecter de nouveaux signaux (nouveau signe clinique grave comme non grave, augmentation d'incidence) et donc de compléter les connaissances disponibles sur les médicaments vétérinaires.

Ces nouvelles informations sont portées à la connaissance de tous via le site internet de l'Anses par l'intermédiaire des « Lettre d'information mensuelle sur les médicaments vétérinaires » et de la base iRCP (<http://www.ircp.anmv.anses.fr/>) qui permet de consulter le RCP (résumé des caractéristiques du produit) actualisé de tous les médicaments vétérinaires autorisés.

Depuis 2011, le nombre de déclarations enregistré par l'agence a augmenté de 39 %. Cette augmentation importante est liée notamment aux différentes actions de promotion de la pharmacovigilance qui sont réalisées chaque année par l'Anses-ANMV, que ce soit en termes de formation ou de communication. En 2015, l'accent a été mis sur la participation dans différents congrès professionnels et 8 présentations montrant l'intérêt de la pharmacovigilance et les résultats obtenus ont ainsi réalisées.

Programme 2016

En plus des perspectives spécifiques à chaque activité qui sont décrites dans les chapitres correspondants de ce rapport, sont également inscrites dans le programme général de l'Anses-ANMV, deux thématiques transverses : les travaux de la réforme réglementaire et la mise en place du comité de suivi.

La réforme réglementaire

En 2015, l'Anses-ANMV s'est investie dans les débats à venir sur la réforme de la réglementation pharmaceutique vétérinaire européenne. En effet, le projet de révision de la réglementation européenne sur le médicament vétérinaire, attendu depuis plusieurs années, a été publié par la Commission européenne en septembre 2014. Ce projet repose sur :

- Un nouveau règlement qui se substituera à la directive 2001/82/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires,
- Une modification du règlement (CE) 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments.

La dernière révision des textes relatifs au médicament vétérinaire date de 2004 (directive 2004/28/CE). Dès 2008, l'Anses-ANMV a lancé une réflexion sur les acquis de cette réforme de 2004 et sur les axes d'amélioration en organisant un colloque européen sur les opportunités d'amélioration dans le cadre de la présidence française du Conseil de l'Union européenne.

Force est de constater que les motivations à l'origine de cette révision et les objectifs alors fixés n'ont pas tous été atteints dans ce projet. Des difficultés persistent, de nouvelles thématiques sont apparues (antibiorésistance, nouvelles technologies). Forte de son expérience et de sa place au niveau européen, l'Anses-ANMV, en appui aux ministères de tutelle, apporte sa contribution lors de la négociation au sein du Conseil de l'Union Européenne.

Le Comité de suivi

A l'image du comité de suivi des AMM des produits phytopharmaceutiques créé en application de l'article L.1313-6-1 du code de la santé publique, l'Anses met en place un **comité de suivi du médicament vétérinaire**.

Ce comité de suivi aura pour mission d'apporter à l'Anses-ANMV une vision transversale des enjeux de terrain qu'elle pourrait prendre en compte lors de la prise de décision administrative. Par la vision terrain des utilisateurs et des professionnels, le comité de suivi pourra élaborer des recommandations. Lors de l'adoption des décisions, le Directeur de l'Anses-ANMV doit prendre en compte tous ces éléments ainsi que la faisabilité de la décision, ses conséquences, le contexte, les alternatives, les impacts économique et sanitaire.

Le comité de suivi pourra ainsi apporter des éléments d'information et être consulté sur :

1. l'optimisation du système de pharmacovigilance en lien notamment avec la promotion, le recueil et le partage des signaux détectés dans ce cadre ;
2. la sécurité d'emploi des produits en relation avec la santé humaine et animale et le risque pour l'environnement ;

3. les conditions d'applicabilité de mesures de gestion des risques en matière d'autorisations de mise sur le marché ;
4. les problèmes de disponibilité des médicaments vétérinaires ;
5. la contribution à l'identification des sujets prioritaires en matière d'expertises à conduire ou d'études à réaliser relatives, aux médicaments vétérinaires ;
6. l'identification des sujets prioritaires concernant le contrôle et la surveillance des médicaments vétérinaires (formulation, production, défauts qualité, publicité, conditionnement..).

Ce comité de suivi réunira des personnalités ayant une connaissance et une expérience des pratiques de terrain et des difficultés rencontrées dans la mise en œuvre des conditions édictées dans l'AMM. Il devrait être constitué courant 2016.

ANNEXES

Annexe 1 - Les modifications d'AMM en lien avec la pharmacovigilance et notifiées en 2015

Ce tableau récapitule les modifications d'AMM ainsi que le libellé des rubriques correspondantes (les ajouts et/ou reformulation sont signalés en gras).

Nom du médicament	Titulaire de l'AMM	Rubrique modifié	Libellé de la rubrique modifiée
Gamme des COMFORTIS COMPRIMES A CROQUER (8 médicaments)	ELI LILLY AND COMPANY	Effets indésirables	<p><u>La rubrique a été modifiée uniquement pour l'espèce cible « chiens » :</u></p> <p>Chez les chiens, les vomissements sont un effet indésirable fréquemment observé ; ils surviennent dans les 48 heures suivant l'administration et une action locale sur l'intestin grêle semble en être la cause la plus probable. Le jour même ou le jour suivant l'administration de spinosad à une dose de 45 à 70 mg/kg de masse corporelle, l'incidence de vomissements observée dans l'essai clinique était de 5,6%, 4,2% et 3,6% respectivement au bout du premier, du deuxième et du troisième mois de traitement. L'incidence de vomissements observée au bout des premier et deuxième mois de traitement était plus élevée (8%) chez les chiens dont la posologie employait la dose la plus forte. Dans la majorité des cas, les vomissements constituaient un événement passager, léger et n'exigeant pas de traitement symptomatique.</p> <p>Les autres réactions indésirables chez les chiens étaient peu fréquentes ou rares et incluaient tremblements musculaires, léthargie, anorexie, diarrhée, ataxie et convulsions. Dans de très rares cas, une cécité, des troubles de la vision et autres désordres oculaires ont été observés.</p>
EQUIP EHV 1,4	ZOETIS FRANCE	Effets indésirables	<p><u>La rubrique a été complètement revue :</u></p> <p>Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir dans de très rares cas.</p> <p>En cas de réaction allergique ou anaphylactique, un traitement immédiat avec un corticoïde soluble devra être administré par voie intraveineuse ou de l'adrénaline par voie intramusculaire.</p> <p>Des réactions systémiques (hyperthermie, apathie) et locales (gonflement, douleur, voire abcès au site d'injection, raideur musculaire) peuvent être observées dans de très rares cas.</p>

Nom du médicament	Titulaire de l'AMM	Rubrique modifiée	Libellé de la rubrique modifiée
PRILENAL 1 - 4 KG PRILENAL 4 - 8 KG PRILENAL 8 - 15 KG PRILENAL 15 - 30 KG PRILENAL 30 - 60 KG	CEVA SANTE ANIMALE	Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux	<p>Se laver les mains après utilisation. En cas d'ingestion accidentelle, voir un médecin et lui montrer l'étiquette du médicament.</p> <p>Les femmes enceintes doivent prendre les précautions nécessaires afin d'éviter toute exposition accidentelle. En effet, il a été observé que les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine (IECA) peuvent affecter le fœtus pendant la grossesse.</p>
VIRBACTAN	VIRBAC	Précautions particulières d'emploi chez les animaux	<p>L'utilisation de la spécialité doit être basée sur les résultats d'un test de sensibilité de la bactérie isolée de l'animal. Si ce n'est pas possible, la thérapie devra se baser sur des informations épidémiologiques nationales (régionales, du site d'élevage) concernant la sensibilité des bactéries cibles.</p> <p>Ne pas utiliser les serviettes nettoyantes en cas de lésion du trayon. En cas d'usage accidentel pendant la lactation, le lait doit être éliminé pendant 35 jours.</p> <p>L'efficacité du produit n'a été établie que contre les germes mentionnés dans la rubrique « Indications d'utilisation, spécifiant les espèces cibles », En conséquence, la survenue après le tarissement d'une mammite aigüe (pouvant être mortelle) due à d'autres germes, en particulier <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, reste possible.</p> <p>Pour diminuer ce risque, les règles d'hygiène lors de l'administration du produit doivent être scrupuleusement respectées ; une surveillance des vaches dans les jours suivant le tarissement et leur maintien dans un environnement propre éloigné de la salle de traite doivent également être assurés.</p>
RIMADYL INJECTABLE	ZOETIS	Effets indésirables	<p>L'administration du médicament peut-être à l'origine d'un léger ralentissement du rythme cardiaque en cours d'anesthésie.</p> <p>Des effets indésirables caractéristiques des AINS tels que la perte d'appétit, vomissement, diarrhée, présence de sang dans les fèces, apathie ont été occasionnellement rapportés.</p> <p>Les ulcérations du tractus gastro-intestinal liées à l'administration du carprofène sont rares aux doses utilisées en thérapeutique.</p> <p>Des atteintes hépatiques ou rénales de type idiosyncrasique ont été observées lors de l'administration de la spécialité. En cas d'apparition de tels troubles, le traitement devra être arrêté.</p>
APIGUARD	VITA	Effets indésirables	<p>Une légère agitation de la colonie durant les jours suivant l'application est possible.</p> <p>Occasionnellement, par forte température, une légère réduction des jeunes stades de couvain peut apparaître pendant le traitement. Ce phénomène est transitoire et n'a pas d'effet sur le développement de la colonie.</p> <p>Le traitement des colonies peut parfois entraîner une réduction partielle du couvain d'abeilles. Le</p>

Nom du médicament	Titulaire de l'AMM	Rubrique modifiée	Libellé de la rubrique modifiée
			comportement normal des abeilles consiste à retirer et nettoyer le gel de la barquette au-dessus des cadres de couvain, sans effet sur la colonie. Cependant, certaines races d'abeilles, en particulier des souches plus hygiéniques, peuvent parfois retirer le couvain non operculé à proximité de la barquette d'Apiguard. Dans ce cas, retirer le produit de la colonie.
SUROLAN	LILLY FRANCE	Effets indésirables	Dans de rares cas, l'usage de préparations auriculaires peut être associé à une déficience auditive, généralement transitoire, plus particulièrement chez les animaux âgés.
CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS	LABORATOIRES NORBRROK	Effets indésirables	Dans de très rares cas (moins d'un animal sur 10 000 animaux, y compris les cas isolés), des signes neurologiques tels que la cécité, l'ataxie et décubitus peuvent survenir après l'administration du produit. Ces cas peuvent également être associés à des signes gastro-intestinaux tels que l'anorexie, la diarrhée et dans les cas extrêmes, ces signes peuvent persister et entraîner la mort de l'animal.
LEUCOGEN SUSPENSION INJECTABLE POUR CHATS	VIRBAC	Effets indésirables	Après la première injection, une réaction locale transitoire et modérée (≤ 2 cm) est communément observée . Cette réaction locale peut être une tuméfaction, un œdème ou un nodule et régresse spontanément en 3 à 4 semaines au maximum. Cette réaction est notablement plus légère après la seconde injection et les administrations suivantes. Dans de rares cas, l'animal peut présenter une douleur à la palpation, des éternuements ou une conjonctivite, qui disparaissent sans traitement. Les signes transitoires communs après une vaccination peuvent également être observés, tels que hyperthermie (durant 1 à 4 jours), apathie, troubles digestifs. Dans de très rares cas, des réactions anaphylactiques ont été signalées. En cas de choc anaphylactique, un traitement symptomatique approprié doit être administré.
LEUCOFELIGEN FELV/RCP LYOPHILISAT ET SOLVANT POUR SUSPENSION INJECTABLE POUR CHATS	VIRBAC	Effets indésirables	Après la première injection, une réaction locale transitoire et modérée (≤ 2 cm) est communément observée . Cette réaction locale peut être une tuméfaction, un œdème ou un nodule et régresse spontanément en 3 à 4 semaines au maximum. Cette réaction est nettement plus légère après la deuxième injection et les administrations suivantes. Dans de rares cas, l'animal peut présenter une douleur à la palpation, des éternuements ou une conjonctivite, qui disparaissent sans traitement. Les signes transitoires communs après une vaccination peuvent également être observés, tels que : hyperthermie (durant 1 à 4 jours), apathie, troubles digestifs. Dans de très rares cas, des réactions anaphylactiques ont été signalées. En cas de choc anaphylactique, un traitement symptomatique approprié doit être administré.
Gamme des spot on ACTIVYL TICK PLUS (5 médicaments)	INTERVET INTERNATIONAL	Effets indésirables	Une irritation transitoire, un érythème ou une perte de poils au site d'application peuvent survenir. Ces effets se résolvent habituellement sans traitement. Dans de très rares cas, des signes gastro-intestinaux (tels que vomissements, diarrhée ou anorexie), des signes neurologiques réversibles (tels que tremblements ou ataxie) ou de la léthargie ont été observés. Ces signes sont habituellement transitoires et se résolvent généralement dans les 24-48 heures.

Nom du médicament	Titulaire de l'AMM	Rubrique modifiée	Libellé de la rubrique modifiée
			Après application du médicament vétérinaire, le site d'application peut prendre temporairement un aspect huileux, ou les poils peuvent être collés. Il est normal d'observer également un dépôt blanc et sec. Ce dépôt disparaît généralement dans les deux jours après administration. Ces changements n'affectent ni l'innocuité, ni l'efficacité du médicament vétérinaire.
RECUVYRA 50 MG/ML SOLUTION TRANSDERMIQUE POUR CHIENS	ELI LILLY AND COMPANY	Précautions particulières d'emploi chez les animaux	Ajout de la précaution suivante : Des effets supplémentaires de cette classe qui peuvent être observés après l'administration de Fentanyl, incluent la dysphorie et la rétention urinaire, pour lesquelles des mesures de précautions appropriées doivent être mises en place.
ENACARD 1 - 4 KG ENACARD 4 - 8 KG ENACARD 8 - 15 KG ENACARD 15-30 KG ENACARD 30 - 60 KG	MERIAL	Effets indésirables	Dans de très rares cas, une hypotension et ses conséquences comme l'azotémie, des diarrhées, des vomissements, une léthargie, des vertiges, une désorientation et une incoordination motrice peuvent également se produire.
		Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux	Les femmes enceintes doivent prendre les précautions nécessaires afin d'éviter toute exposition accidentelle. En effet, il a été observé que les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine (IECA) peuvent affecter le fœtus pendant la grossesse.
STOP M	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE	Effets indésirables	Dans de très rares cas, des chocs anaphylactiques peuvent se produire.
SCALIBOR COLLIER GRAND CHIEN SCALIBOR PETIT CHIEN ET CHIEN MOYEN	INTERVET	Effets indésirables	Dans de rares cas, des réactions cutanées locales au niveau du cou (prurit, érythème, dépilation) ont été observées, ce qui pourrait indiquer une réaction d'hypersensibilité locale ou générale. Des troubles du comportement (par exemple, léthargie ou hyperactivité) souvent associés à l'irritation cutanée ont également été rapportés dans de très rares cas. Dans de très rares occasions, des symptômes gastro-intestinaux tels que vomissements, diarrhée et hypersalivation ont été observés. Dans de très rares cas, des problèmes neurologiques comme de l'ataxie et des tremblements musculaires ont été observés. Les symptômes disparaissent habituellement dans les 48 heures après le retrait du collier. Si l'un de ces symptômes apparaît, le collier doit être retiré. Le traitement doit être symptomatique car il n'existe pas d'antidote spécifique connu.
FERRO 2000	MERIAL	Effets indésirables	Coloration au point d'injection. Occasionnellement, des cas de chocs anaphylactiques, dont certains mortels, ont été observés suite à l'administration de fer (sous forme de dextrans).

Nom du médicament	Titulaire de l'AMM	Rubrique modifiée	Libellé de la rubrique modifiée
			De très rares cas de morts de porcelets ont eu lieu après administration par voie parentérale de préparations à base de fer. Ces morts ont été associées à des facteurs génétiques ou à des déficiences en vitamine E et/ou sélénium.
ORIKAN	LABORATOIRES OMEGA PHARMA FRANCE	Effets indésirables	Dans de très rares cas, une inflammation locale ou une surdité ont été reportées. Une sensibilité à la néomycine peut apparaître. Une allergie croisée avec d'autres antibiotiques aminosides peut également être observée. Des réactions allergiques à la nystatine peuvent rarement être observées.
NOBIVAC CHPPI	INTERVET	Effets indésirables	Dans de rares cas, une réaction d'hypersensibilité de type anaphylactique caractérisée par un œdème facial limité a pu être observée après la vaccination. Dans une partie de ces cas, des réactions anaphylactiques graves sont susceptibles d'induire des symptômes plus graves, pouvant aller jusqu'à la mort de l'animal. Un œdème diffus localisé et transitoire peut survenir au point d'injection.
PEXION 100 MG COMPRIMES POUR CHIENS PEXION 400 MG COMPRIMES POUR CHIENS	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA	Effets indésirables	Les effets indésirables suivants, légers et généralement transitoires, ont été observés dans les études précliniques et cliniques en ordre décroissant de fréquence : polyphagie au début du traitement (très fréquent), et aussi hyperactivité, polyurie, polydipsie, somnolence, hypersalivation, vomissements, ataxie, apathie, diarrhée, prolapsus de la membrane nictitante, baisse de l'acuité visuelle et sensibilité au bruit. Une légère élévation des taux plasmatiques de créatinine et de cholestérol a été observée chez les chiens traités avec l'imépitoiné ; toutefois, les valeurs observées ne dépassaient pas les limites de référence et ces élévations n'étaient pas associées à des observations ou effets cliniquement significatifs.
		Mises en garde particulières	La réponse pharmacologique à l'imépitoiné peut varier et son efficacité peut ne pas être complète. Cependant, l'imépitoiné est considérée comme étant une option de traitement adaptée chez certains chiens du fait de son profil d'innocuité (voir rubrique 5.1). Sous traitement, certains chiens seront indemnes de crises, d'autres présenteront une réduction du nombre de crises, alors que d'autres ne répondront pas au traitement. Pour cette raison, une attention particulière devra précéder toute décision de traiter avec de l'imépitoiné un chien stabilisé avec un traitement différent. Chez les chiens ne répondant pas au traitement, un accroissement de la fréquence des crises pourrait être observé. En cas de contrôle inadéquat des crises, des mesures diagnostiques approfondies et un autre traitement antiépileptique devront être considérés. Quand la transition entre différentes thérapies antiépileptiques est médicalement exigée, ceci devrait être fait graduellement et sous surveillance clinique appropriée. L'évaluation du rapport bénéfice/risque pour chaque chien doit prendre en compte toutes les informations du résumé des caractéristiques du produit. L'efficacité du médicament vétérinaire chez les chiens en état de mal épileptique et présentant des crises en série n'a pas été investiguée. Par conséquent, l'imépitoiné ne

Nom du médicament	Titulaire de l'AMM	Rubrique modifiée	Libellé de la rubrique modifiée
			doit pas être utilisée comme traitement de première intention chez les chiens présentant des crises en série et en état de mal épileptique. La transition vers d'autres types de traitements antiépileptiques doit être effectuée progressivement et sous surveillance clinique appropriée. Aucune perte de l'efficacité anticonvulsivante (développement d'une tolérance au traitement) durant un traitement continu de 4 semaines n'a été observée dans des études expérimentales conduites durant 4 semaines.
CYDECTINE 1 % SOLUTION INJECTABLE POUR OVINS	ZOETIS FRANCE	Contre- indications	Ne pas utiliser chez des animaux ayant des antécédents de vaccination contre le piétin. Une telle utilisation peut provoquer des réactions de type anaphylactique dont la dyspnée, l'ataxie, la dépression, l'avortement et la mort.
Gamme des comprimés NEXGARD COMPRIMES A CROQUER POUR CHIENS (4 médicaments)	MERIAL	Effets indésirables	Des effets gastro-intestinaux bénins (vomissements, diarrhée), du prurit, de la léthargie ou de l'anorexie peuvent être observés à de très rares occasions. Ces événements sont généralement de courte durée et disparaissent spontanément.
SERESTO COLLIER PETIT CHIENS SERESTO COLLIER CHATS ET PETITS CHIENS SERESTO COLLIER GRANDS CHIENS	BAYER HEALTHCARE	Effets indésirables	Occasionnellement, de légers troubles comportementaux pouvant inclure un grattage au site d'application peuvent être observés chez les animaux non habitués à porter des colliers, durant les premiers jours qui suivent sa mise en place. Veiller à ce que le collier ne soit pas trop serré. De légères réactions au site d'application comme un prurit, un érythème, une perte de poils peuvent survenir. Ces réactions ont rarement été reportées et disparaissent habituellement en 1 ou 2 semaines sans avoir à retirer le collier. Dans certains cas, un retrait temporaire du collier peut être recommandé jusqu'à la disparition des symptômes. Dans de très rares cas, des réactions au site d'application telles que dermatite, inflammation, eczéma ou lésions peuvent survenir et dans ces cas, il est recommandé de retirer le collier. Dans de rares cas, des réactions légères et transitoires comme la dépression, le changement de prise alimentaire, salivation, vomissement et diarrhée peuvent survenir au début.
NOBIVAC KC	INTERVET	Effets indésirables	Particulièrement chez les très jeunes chiots, de légers écoulements nasaux et oculaires peuvent apparaître dès le premier jour suivant la vaccination, parfois accompagnés d'éternuements et de toux. Les signes sont généralement transitoires mais peuvent persister, dans de rares cas, pendant au maximum 4 semaines. Pour les animaux qui présentent des signes cliniques plus sévères, un traitement antibiotique approprié peut être indiqué. Dans de très rares cas, de la léthargie et des vomissements peuvent survenir après la vaccination.
DRONTAL CHAT	BAYER HEALTHCARE	Effets indésirables	Des troubles légers et transitoires d'ordre digestif, comme de l'hypersalivation et/ou des vomissements, et des troubles légers et transitoires d'ordre neurologique, comme de l'ataxie, peuvent survenir dans des cas extrêmement rares.
PEXION 100 MG COMPRIMES POUR CHIENS PEXION 400 MG	BOEHRINGER INGELHEIM	Effets indésirables	Les effets indésirables suivants, légers et généralement transitoires, ont été observés dans les études précliniques et cliniques en ordre décroissant de fréquence :

Nom du médicament	Titulaire de l'AMM	Rubrique modifié	Libellé de la rubrique modifiée
COMPRIMES POUR CHIENS			<p>polyphagie au début du traitement (très fréquent), et aussi hyperactivité, polyurie, polydipsie, somnolence, hypersalivation, vomissements, ataxie, apathie, diarrhée, prolapsus de la membrane nictitante, baisse de l'acuité visuelle et sensibilité au bruit.</p> <p>Sur le terrain, un comportement agressif a été peu fréquemment rapporté. Ce comportement agressif est potentiellement lié au traitement. Le comportement agressif peut également être présent au cours de la période post-ictale ou être un changement de comportement inhérent à la maladie elle-même.</p> <p>Une légère élévation des taux plasmatiques de créatinine et de cholestérol a été observée chez les chiens traités avec l'imépitoiné ; toutefois, les valeurs observées ne dépassaient pas les limites de référence et ces élévations n'étaient pas associées à des observations ou effets cliniquement significatifs.</p>
CORTEXILINE	MERIAL	Utilisation en cas de gravidité, de lactation ou de ponte	<p>Les études menées chez les animaux de laboratoire n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène des substances actives. En l'absence d'étude dans les espèces cibles, l'utilisation du médicament sera fonction de l'évaluation du rapport bénéfice/risque réalisée par le vétérinaire.</p> <p>Du fait de la présence d'un corticoïde, l'emploi du produit peut déclencher la mise-bas en fin de gestation.</p>

Annexe 2 : Les modifications d'AMM à l'origine de déclaration de défauts qualité

Nom du médicament	Titulaire de l'AMM	Description de la modification
FLOXIBAC 50 et 100 mg/ml sol. Inj.	CHANELLE	Allongement du temps d'attente
QUINOTRYL 50 ET 100 mg/ml	BIOLIS	Allongement du temps d'attente
TRIBRISSEN inj.	MSD-INTERVET	Allongement du temps d'attente
DISTHELM 2;5% et 7,5%	QALIAN	Allongement du temps d'attente
MEFLOSYL	ZOETIS	Allongement du temps d'attente
FINOXALINE	MSD-INTERVET	Allongement du temps d'attente
ENROCARE	ANIMALCARE	Allongement du temps d'attente
WELICOX	MERIAL	Allongement du temps d'attente
LONGAMOX	VETOQUINOL	Allongement du temps d'attente
ENGEMYCINE	MSD-INTERVET	Allongement du temps d'attente
FATROX	FATRO	Allongement du temps d'attente
SPIROVET	CEVA	Allongement du temps d'attente
SPIRAMYCINE	CEVA	Allongement du temps d'attente
SUANOVIL 20	MERIAL	Allongement du temps d'attente
CAPTALIN	MERIAL	Allongement du temps d'attente
SEPONVER	LILLY / ELANCO	Allongement du temps d'attente
SUPAVERM	LILLY	Allongement du temps d'attente
VETRIMOXIN 48 HEURES	CEVA	Allongement du temps d'attente
ENGEMYCINE 10%	MSD-INTERVET	Réduction de la durée de conservation
CONC V064 ALBENDAZOL 30 BV-OV	SOGIVAL	Allongement du temps d'attente
STRESNIL	LILLY	Allongement du temps d'attente
TYLAN SOLUBLE 100%	LILLY	Allongement du temps d'attente
FLUKIVER	ELANCO	Allongement du temps d'attente
TERRALON 20% LA	VIRBAC	Allongement du temps d'attente
DENAGARD injectable 162,2	NOVARTIS SA	Allongement du temps d'attente
STROMITEN Chien	VETOQUINOL	Réduction de la durée de conservation



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr / [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)