



HAL
open science

Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM. Rapport annuel 2020

Jean-Pierre Orand, Sylviane Laurentie, Gregory Verdier, Flore Demay,
Delphine Barbot

► **To cite this version:**

Jean-Pierre Orand, Sylviane Laurentie, Gregory Verdier, Flore Demay, Delphine Barbot. Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM. Rapport annuel 2020. 2021, pp.1-28. anses-04424992

HAL Id: anses-04424992

<https://anses.hal.science/anses-04424992>

Submitted on 29 Jan 2024

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

Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM

Rapport annuel 2020

Octobre 2021



CONNAÎTRE, ÉVALUER, PROTÉGER

**Surveillance
des médicaments vétérinaires
en post-AMM**

Rapport annuel 2020

Agence nationale du médicament vétérinaire

Novembre 2021

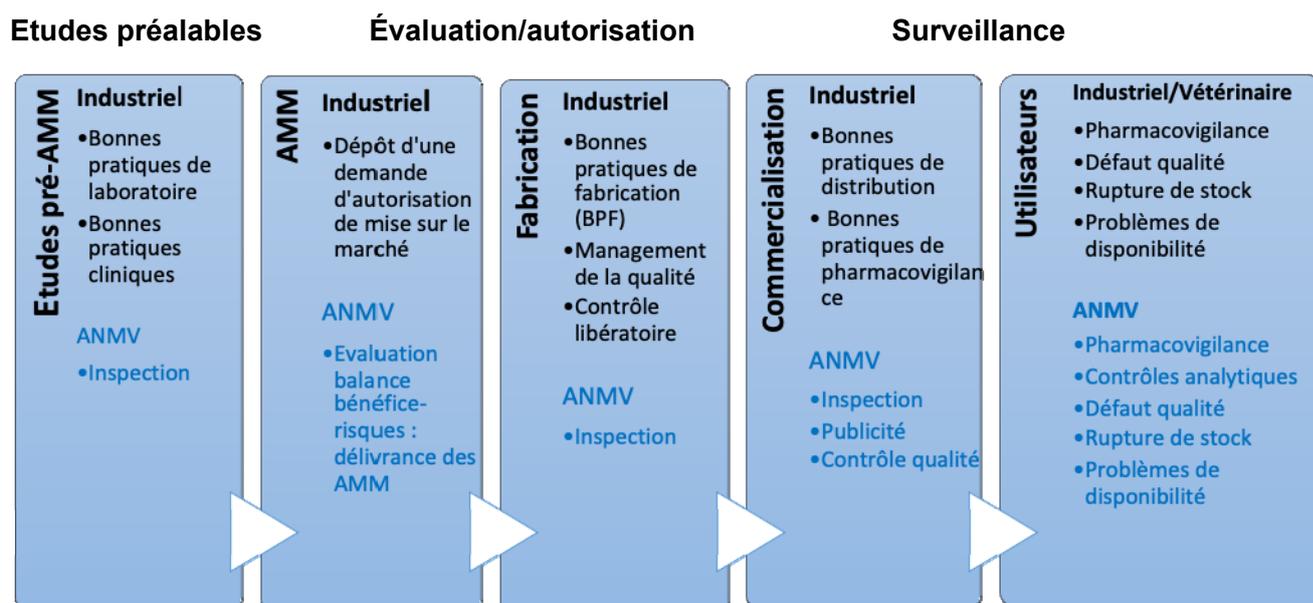
Rédaction : Anses-Agence nationale du médicament vétérinaire
Jean-Pierre ORAND, Sylviane LAURENTIE, Gregory VERDIER, Flore DEMAY, Delphine BARBOT

A/ L'Anses-ANMV et la surveillance des médicaments vétérinaires post-AMM

La réglementation relative au médicament vétérinaire est principalement une réglementation européenne. En France, l'Anses, au travers de l'ANMV (Agence Nationale du Médicament Vétérinaire) est l'autorité compétente en matière d'évaluation et de gestion du risque pour les médicaments vétérinaires. Ses missions, qui s'inscrivent dans un réseau européen, s'articulent autour de trois thématiques que sont l'évaluation, l'autorisation et la surveillance.

L'Anses-ANMV 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. Afin de remplir cette mission, l'Agence intervient à toutes les étapes du cycle des médicaments vétérinaires :

- elle évalue les dossiers nationaux ou européens de mise sur le marché de médicaments vétérinaires et participe à l'évaluation des dossiers européens sur les limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les denrées animales. En amont de l'évaluation du dossier, elle peut intervenir dès la phase de réalisation des essais de médicaments en inspectant les laboratoires qui les mettent en place.
- elle autorise la mise sur le marché des médicaments, leurs essais cliniques, l'ouverture d'établissements pharmaceutiques (exploitant, distributeur en gros, fabricant, exportateur et / ou importateur de médicaments vétérinaires). Elle certifie l'exportation de médicaments vétérinaires.
- une fois le médicament commercialisé (mis sur le marché), elle surveille la survenue d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments vétérinaires et les problèmes de disponibilité sur le marché français. Elle contrôle la qualité à travers la réalisation d'analyses, l'évaluation des déclarations de défaut de qualité et la publicité des médicaments vétérinaires. L'agence assure également la surveillance du fonctionnement des établissements pharmaceutiques et d'autres structures vétérinaires industrielles.



La surveillance des médicaments vétérinaires une fois leur autorisation délivrée consiste en :

- **l'inspection des établissements pharmaceutiques** et des autres structures vétérinaires relevant du périmètre d'inspection de l'Anses-ANMV afin d'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments développés, fabriqués sur le territoire national (chapitre B) ;
- **la surveillance du marché**, comprenant la surveillance de la qualité des médicaments vétérinaires via l'expertise et la gestion des défauts de qualité, le contrôle analytique des médicaments vétérinaires, le contrôle de l'étiquetage et celui de la publicité ainsi que le suivi des ruptures (chapitre C) ;
- **la surveillance des effets indésirables** via la pharmacovigilance vétérinaire (chapitre D).

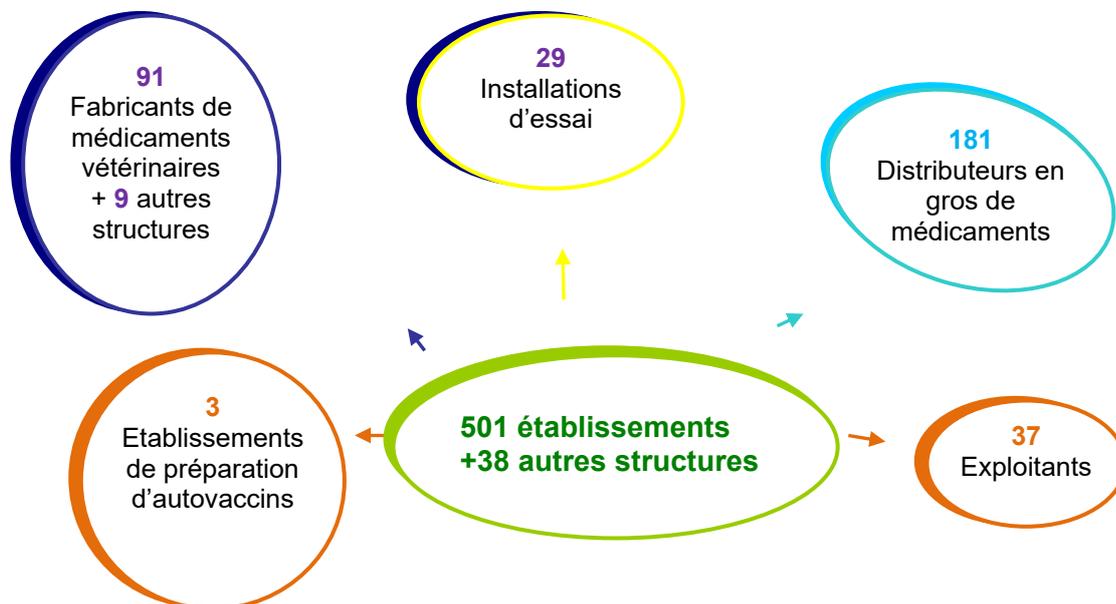
Le présent rapport fait part de l'ensemble des résultats liés à la surveillance des médicaments commercialisés en France pour l'année 2020.

B/ Les activités d'inspection

Au 31 décembre 2020, 506 établissements pharmaceutiques vétérinaires bénéficiaient d'une autorisation délivrée pour une ou plusieurs activités (fabrication, distribution en gros, exploitant...). En plus de ces établissements autorisés, l'Anses-ANMV inspecte également des « structures » intervenant dans le développement ou la fabrication du médicament vétérinaire (installations et sites d'essai, établissements de radio-stérilisation, laboratoires de contrôle qualité) ainsi que des installations d'essai qui réalisent les essais de sécurité.

Ces chiffres sont stables par rapport à 2019.

Répartition des établissements pharmaceutiques vétérinaires autorisés en France et autres structures industrielles inspectées en 2020, selon leur activité principale.



Afin de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments vétérinaires, le dispositif de surveillance repose également sur l'inspection des établissements pharmaceutiques et autres structures vétérinaires par l'Anses-ANMV, afin de s'assurer du bon respect des bonnes pratiques inhérentes à leur activité et du maintien de leur certification tout au long du cycle du médicament.

Chiffres-clés de l'inspection en 2020

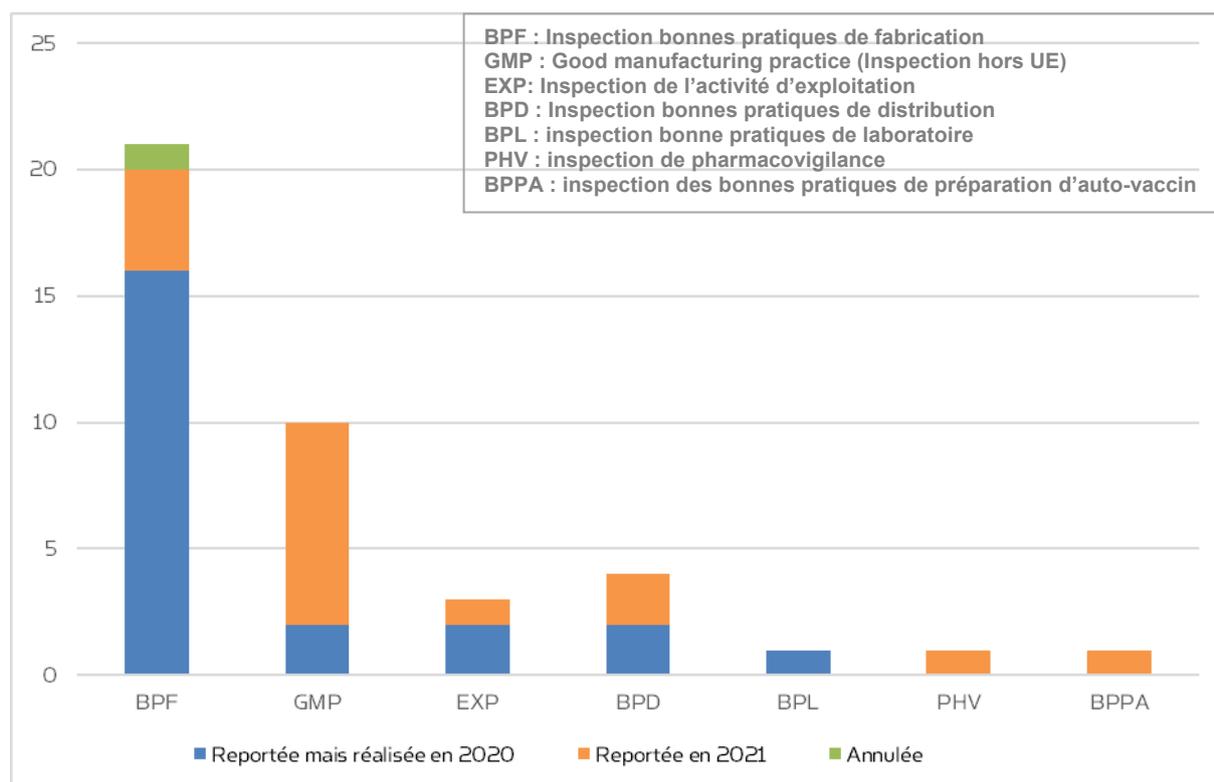


Le plan d'inspection annuel est basé sur une analyse de risque qui tient compte également des résultats des inspections précédentes. Ce plan définit une première liste d'établissements prioritaires (appelée liste 1) mais également une liste d'établissements en priorité 2.

En raison du contexte sanitaire lié à la l'épidémie de covid-19, le premier confinement a entraîné 56 jours d'indisponibilité pour l'inspection. A cela, viennent s'ajouter plusieurs mois de restrictions et limitations de déplacement au niveau national et ainsi qu'une absence totale de déplacements à l'international sur cette période.

Il en résulte que 41 missions ont été impactées par un événement ne permettant pas leur réalisation aux dates initialement fixées en 2020 :

- 29 missions ont été directement affectées par la crise sanitaire et notamment les restrictions de déplacements.
 - 21 ont pu être reprogrammées plus tard dans l'année.
 - 8 ont été reportées en 2021 sans impact sanitaire compte tenu de la décision européenne d'extension automatique de la validité des certificats BPF jusqu'au 31/12/2021.
- 12 autres missions ont été impactées par d'autres événements (grèves, arrêt d'activité, cyberattaque...).
 - 9 missions qui n'ont pas pu être reprogrammées en 2020 à cause du retard pris post confinement (effet indirect) sont également reportées en 2021, sans impact sanitaire compte tenu de la décision européenne d'extension automatique de la validité des certificats BPF jusqu'au 31/12/2021.
 - 2 missions ont été reprogrammées en 2020.
 - 1 mission a été annulée compte tenu de la fermeture du site.

Inspections impactées en 2020 par rapport à la programmation initiale et par domaine

Au final, 68 % des établissements de la liste 1 ont été inspectés (-13 % par rapport à 2019) ; le reste des missions d'inspection non réalisées correspond à des arrêts d'activités ou des reports de l'inspection sur l'année 2021 compte tenu d'événements contextuels (grève nationale, crise sanitaire, BREXIT, retards de travaux ou de démarrage d'activité, modification du programme d'inspection du commanditaire EMA, etc...). En contrepartie de l'impossibilité d'accomplir certaines missions programmées initialement, 13 missions ont été réalisées sur la liste 2. Sur cette même période, l'unité inspection a développé et implémenté une nouvelle approche d'inspection afin de s'adapter aux contraintes émergentes : l'inspection à distance. En 2020, 18 missions ont été réalisées dans cette nouvelle configuration. Par ailleurs, le plan intègre également des missions visant à satisfaire les demandes inopinées en matière d'inspection ou d'enquête urgente à caractère de sécurité sanitaire : seules 2 inspections ont été effectuées à ce titre en 2020 compte tenu de la décision de suspendre ce type d'inspection en adaptation aux mesures gouvernementales.

Enfin, 2 inspections ont été réalisées en pays-tiers à la demande de l'EMA (Agence européenne du médicament). Ces inspections ont été réalisées à distance.

Ce plan d'inspection annuel a tout de même permis d'assurer le respect des périodicités réglementaires d'inspection et de maintenir à jour les validités des certifications délivrées pour les établissements pharmaceutiques vétérinaires. En 2020, le nombre d'établissements toutes catégories confondues ayant fait l'objet d'une inspection était de 59, contre 76 en 2019.

Bilan d'activité par domaine d'inspection en 2020



(BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication, BPD : Bonnes Pratiques de Distribution, BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire, BPPA : Bonnes Pratiques de Préparation d'Autovaccins, PhV : pharmacovigilance, EXP : exploitant, MED : mise en demeure)

Dans le cadre de la recherche et du développement de médicament vétérinaire, 29 établissements sont inscrits au programme « Installation d'essai ». Inscrites dans le plan d'inspection annuel, 11 inspections au regard des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) ont été réalisées en 2020. À travers ces inspections, il s'agit de vérifier le suivi des bonnes pratiques pour la réalisation des essais en laboratoire des études non-cliniques constituant le dossier de mise sur le marché. Ces essais permettent notamment de garantir la sécurité des médicaments vétérinaires ainsi testés.

Pour l'ensemble des établissements inspectés par les inspecteurs de l'Anses-ANMV en 2020, aucune mise en demeure n'a été adressée à un fabricant. Une mise en garde a été adressée dans le cadre de l'inspection d'un système de pharmacovigilance. Les mesures mises en place par cet établissement ont permis de régulariser la situation. Cet établissement fait l'objet d'une surveillance renforcée.

Chez les fabricants de médicaments vétérinaires, le bilan 2020 en matière d'inspection montre des écarts, principalement en ce qui concerne la validation (des procédés, du nettoyage et des équipements), le système qualité (gestion des déviations et actions préventives et correctives), la production (surveillance de l'environnement, document et contrôle en production) et le contrôle de la qualité (échantillonnage, test microbiologique, etc.). Chez les exploitants ainsi que chez les distributeurs en gros, les dispositifs de surveillance et d'amélioration de la qualité (notamment la gestion de la chaîne du froid, la prise en charge et le suivi des non-conformités et réclamations, la gestion du risque qualité) restent un point de vigilance.

Avec l'arrivée d'un nouvel inspecteur de santé publique vétérinaire, l'équipe d'inspection comprend désormais 6 inspecteurs, tous vétérinaires de formation. Au cours de l'année 2020, la réalisation du plan d'inspection a permis de démarrer la formation du nouvel arrivant et de poursuivre la formation et l'habilitation des inspecteurs dans les différents domaines leur restant à valider (inspection BPF pour les produits immunologiques, inspection à l'international, BPL et inspection pharmacovigilance). En 2021, cette supervision sera poursuivie afin de répondre aux demandes croissantes d'inspection tant au niveau national qu'international.

En 2020, une formation initiale d'une partie des agents dont les inspecteurs a été effectuée sur la thématique des bonnes pratiques cliniques (BPC). Des inspections de conformités des essais cliniques au regard des exigences des BPC seront initiées en 2021.

C/ Surveillance du marché

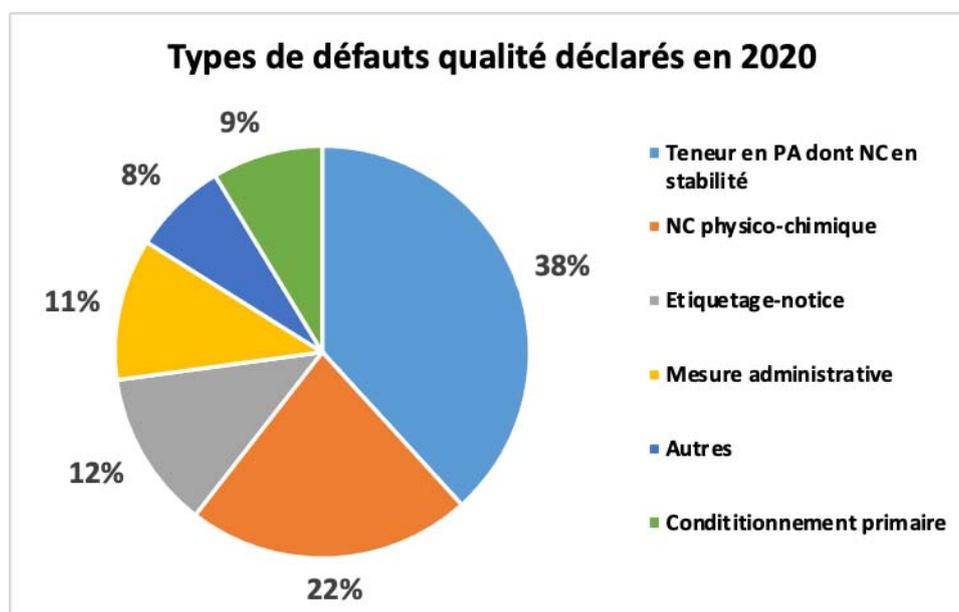
La surveillance du marché comprend la surveillance de la qualité des médicaments vétérinaires via l'expertise et la gestion des défauts de qualité, le contrôle analytique des médicaments vétérinaires, le contrôle de l'étiquetage et celui de la publicité. Sont également inclus dans cette thématique, la qualification juridique des produits et le suivi des ruptures.

C1 - Défauts de qualité

En 2020, 81 déclarations de défauts de qualité ont été enregistrées. Ce nombre est en baisse par rapport à 2019 qui en comptait 94 et c'est le chiffre le plus bas constaté depuis 2013 (entre 81 et 98). Même si les vétérinaires/pharmaciens peuvent déclarer directement auprès de l'Anses-ANMV un défaut qualité, la quasi-totalité de ces déclarations provient de l'industriel concerné ou fait suite à une modification de RCP.

Les défauts qualité portent en majorité sur des non-conformités aux spécifications en teneur en principe actif ou autres spécifications physico-chimiques. Ces non conformités ont été découvertes majoritairement lors de suivi des études de stabilité des médicaments. La répartition des défauts de qualité est présentée dans la figure ci-après :

Répartition des défauts de qualité suivis en 2020 par type de non-conformité



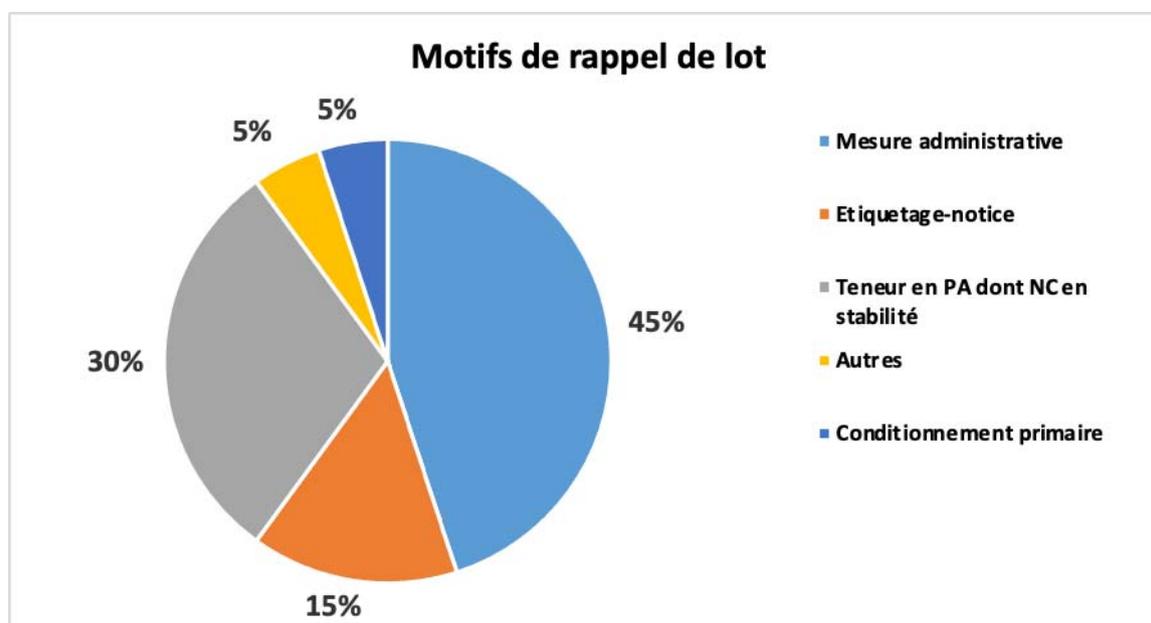
(PA = principe actif ; NC= non conforme ; DQ = défaut de qualité)

La répartition des types de défauts qualité est sensiblement équivalente à celle de 2019.

Ces 81 défauts qualité ont conduit à 20 rappels de lot. 45 % des rappels de lot font suite à des mesures administratives (modifications portant sur le temps d'attente, la péremption, les conditions de délivrance, ...), alors que seulement 30 % concernent des défauts sur les teneurs en actif ou les impuretés.

20 % des rappels effectués en 2020 sont allés jusqu'aux ayants droit, un pourcentage brut supérieur aux années précédentes (10 %) mais dû au fait que les rappels effectués concernaient à chaque fois 2 médicaments similaires. Finalement, la proportion de rappels jusqu'aux ayants droit¹ est donc similaire à celle des années passées.

Répartition des motifs de rappel de lots en 2020



(PA = principe actif ; NC= non conforme)

C2 - Contrôle analytique de la qualité des médicaments vétérinaires

Un contrôle analytique portant sur des médicaments vétérinaires sélectionnés est réalisé selon une programmation annuelle. Cette programmation est élaborée sur la base d'une analyse de risque et de façon à ce qu'elle soit représentative de toutes les classes thérapeutiques et formes galéniques, et couvre également une grande majorité des filières vétérinaires.

A cette liste de médicaments vétérinaires sont ajoutées les demandes provenant des autres départements de l'Anses-ANMV (Evaluation scientifique, Pharmacovigilance, suivi des Défauts Qualité, suivi de Non Conformités) ou provenant du terrain. De plus, une grille de cotation des médicaments existe au niveau européen permettant de classer les médicaments en termes de niveaux de risque. Les médicaments vétérinaires cotés et identifiés comme étant les plus à risques sont intégrés au programme de contrôle annuel.

En 2020, 123 médicaments ont été analysés dont 108 intégralement par le laboratoire de l'Anses-ANMV, qui fait partie du réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (réseau OMCL). Certaines analyses, ne pouvant pas être assurées par le laboratoire de l'Anses-ANMV, sont prises en charge par d'autres laboratoires du réseau des OMCL.

Avec 467 analyses réalisées en 2020, le taux de réalisation du programme pour le laboratoire de l'Anses-ANMV est de 100 %. Suite à ces analyses, 16 médicaments se sont avérés non conformes aux spécifications de l'AMM (17 lots sur 123 médicaments), soit un taux de non-conformités de 13 % (taux équivalent à celui de 2019 : 13.5 %)

¹ personnes pouvant détenir des médicaments vétérinaires en vue de leur cession aux utilisateurs et les délivrer au détail, principalement pharmaciens et vétérinaires.

Les non conformités identifiées sont les suivantes :

- pH (1),
- solubilité (3 - antibiotiques par voie orale à administrer dans les eaux de boisson),
- teneur en substance active (8),
- étiquetage (5).

Le traitement de ces non-conformités a engendré 3 dépôts de modifications d'AMM et 2 rappels de lot.

Concernant le sujet des contrefaçons, des analyses ont été réalisées sur des colliers antiparasitaires commandés sur le site de vente en ligne « wish ». Les résultats d'analyse ont montré qu'il s'agissait de contrefaçons (absence de principe actif). Ce cas a fait l'objet d'un article sur le site de l'Anses².

C3 - Contrôle de la publicité

La publicité en faveur des médicaments vétérinaires est réglementée par le code de la santé publique³. Elle ne peut concerner que des médicaments vétérinaires autorisés. La publicité auprès du public n'est autorisée que pour les médicaments non soumis à prescription. En fonction du type de médicament et/ou du destinataire, la publicité est soit soumise à dépôt préalable, soit à autorisation. Pour plus d'information, un guide des bonnes pratiques de publicité est disponible sur le site de l'Anses⁴.

Les publicités relevant d'une autorisation préalable concernent les antibiotiques, les médicaments soumis à un plan de gestion de risque, les médicaments dont les indications concernent les dangers sanitaires de 1^{ère} catégorie, les médicaments contenant des substances anabolisantes, anticatabolisantes ou β -agonistes et enfin les publicités de tous les médicaments destinés au public.

En 2020, 550 dépôts de publicité ont fait l'objet d'un contrôle de 1344 supports publicitaires. Sur les 550 dépôts, 136 concernaient des publicités soumises à autorisation et 414 des publicités soumises à déclaration. Cette répartition est comparable aux données des années précédentes, les dépôts soumis à autorisation représentant entre 20 et 25 % des demandes.

Aucun refus de publication n'a été notifié en 2020.

La grande majorité des dépôts soumis à autorisation concerne les médicaments destinés au grand-public (médicaments non soumis à prescription) et, parmi les médicaments relevant d'une prescription, les antibiotiques.

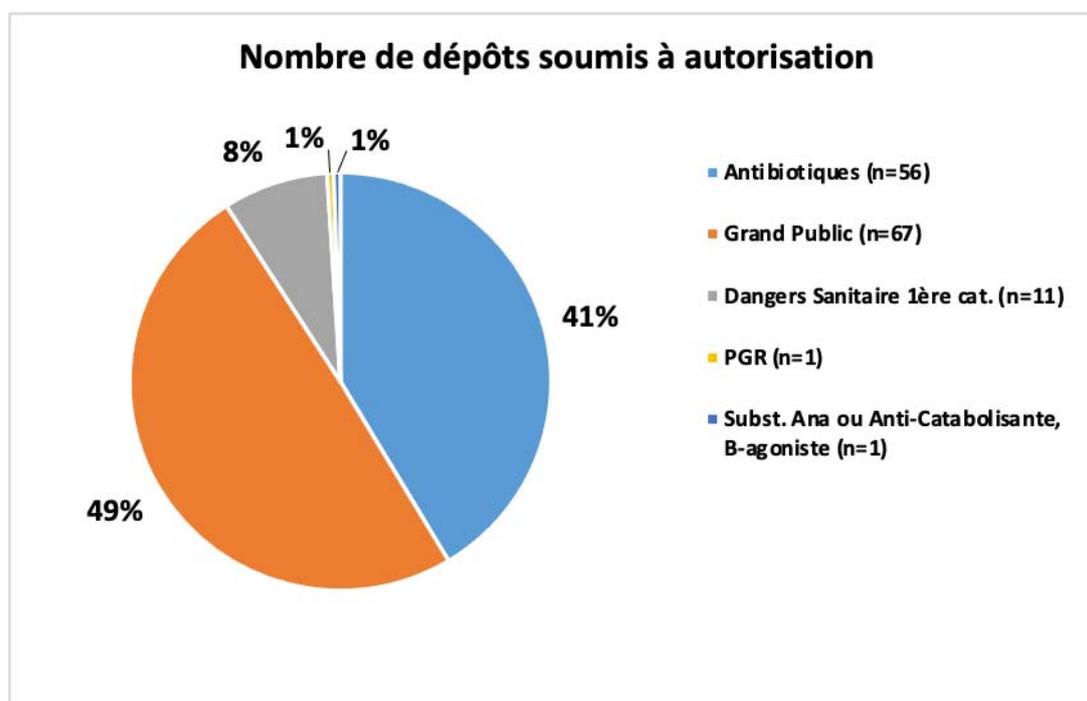
² <https://www.anses.fr/fr/content/des-faux-colliers-antiparasitaires-vendus-sur-internet>

³ CSP article R. 5141-82 et suivants

⁴

https://www.anses.fr/fr/system/files/20201117_Projet%20Guide%20des%20BPP_Anmv_version%20n%C2%B05.pdf

Répartition des dépôts soumis à autorisation en 2020



(PGR= Plan de Gestion de Risque)

C4 - Qualification des produits dits « frontières »

A l'occasion de signalements auprès de l'Anses-ANMV, une activité de qualification des produits dits « frontières » est assurée. Il s'agit de définir, compte tenu des présentations faites et des allégations revendiquées, si les produits en question relèvent ou non de la définition du médicament vétérinaire. Cela concerne, dans bon nombre de cas, des produits à la frontière avec les biocides ou l'alimentation animale. Cette activité a été structurée au sein de l'Unité de surveillance du marché et pharmacovigilance notamment au travers d'une grille générique d'évaluation.

En 2020, l'Anses-ANMV a reçu 60 demandes concernant environ 300 produits (soit une baisse de 50 % par rapport à l'année précédente).

Parmi ces demandes, 35 provenaient de divers services de l'Etat, soit internes (ANMV ou Anses), soit externes (Directions Départementales du Ministère de l'Agriculture, Direction générale de l'alimentation, etc...). 25 demandes émanaient de particuliers ou d'industriels.

Suite à ces signalements, 20 dossiers concernaient un ou plusieurs produits qui ont été qualifiés de médicaments vétérinaires. Ils ont fait l'objet de demandes de mises en conformité avec la réglementation et, en l'absence de corrections, 2 produits ont fait l'objet d'une mise en demeure. Les cas litigieux portaient principalement sur des produits destinés aux chevaux.

Un des sujets prédominant, déjà signalé en 2019, est la présence des produits à base de cannabidiol (CBD) sur le marché. La position de l'Anses par rapport à ces produits est rappelée dans une brève consultable sur le site de l'Anses⁵.

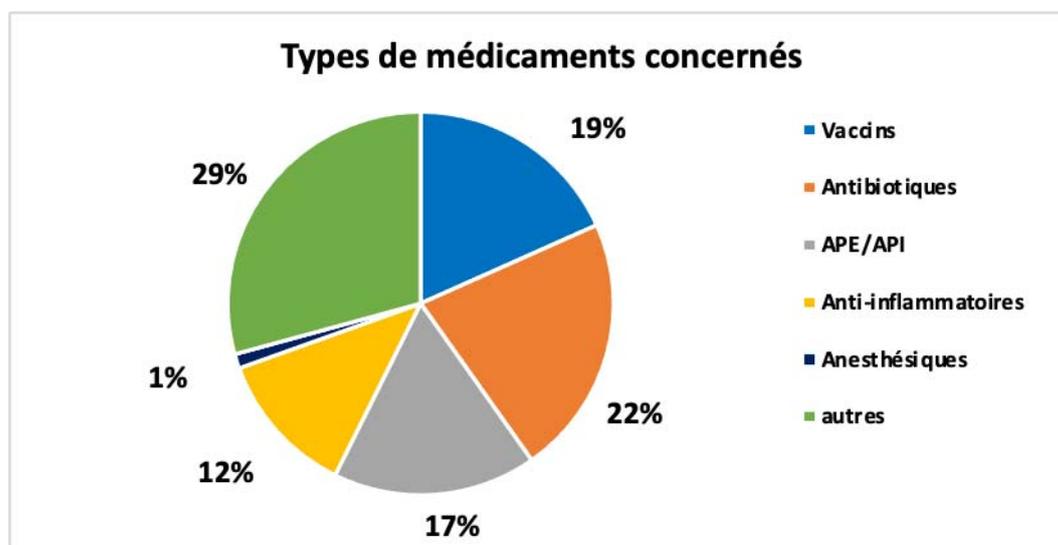
⁵ <https://www.anses.fr/fr/liste-breves/230>

C5 - Gestion des ruptures de disponibilité des médicaments vétérinaires

Tout comme les défauts de qualité, les déclarations proviennent principalement des industriels commercialisant les médicaments auprès de l'Anses-ANMV. À travers ces déclarations, l'enjeu est d'identifier le plus rapidement possible les ruptures avérées et leur impact pour les praticiens et propriétaires d'animaux, d'identifier de possibles alternatives et également de communiquer sur les ruptures critiques.

En 2020, 82 cas de ruptures ont été déclarés, soit une augmentation de +20 % par rapport à 2019. Une hausse de ces déclarations a été constatée à partir de septembre 2020

Répartition des ruptures par types de médicaments en 2020



(APE = antiparasitaire externe ; API = antiparasitaire interne)

On note un rééquilibrage au fil des années entre les différentes catégories de médicaments concernées par des ruptures et les vaccins passent pour la première fois en seconde place après les antibiotiques. Les vaccins pour chiens-chats sont majoritaires cette année devant ceux pour les volailles et les bovins.

En 2020, les 9 ruptures critiques ont été signalées sur le site internet de l'Anses. Des solutions alternatives ont ainsi pu être proposées à chaque fois que cela était possible. Ces informations en ligne sont régulièrement revues pour préciser ou actualiser des dates de retour sur le marché des produits ou pour informer les praticiens sur les solutions alternatives identifiées au fil du temps.

Ces actions sont en adéquation avec les bonnes pratiques de gestion des ruptures d'approvisionnement d'un médicament vétérinaire rédigées en 2018⁶.

L'Unité surveillance du marché et pharmacovigilance de l'Anses-ANMV participe à des groupes de travail pilotés par l'Agence européenne du médicament (EMA) sur les thématiques « Ruptures » et « Disponibilité ». En parallèle, les travaux de la *Task Force* EMA/HMA sur la disponibilité des médicaments humains et vétérinaires ont conduit à la mise en place du réseau de points de contact dans toutes les agences des pays de l'Union européenne (SPOC), dont l'objectif est de faciliter l'information et la coordination entre les différentes autorités. Pour plus d'informations, l'EMA a mis en ligne différents documents en lien avec cette thématique⁷.

⁶ <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-BPrupturesapprovisionnementMV.v1.pdf>

⁷ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/availability-medicines>

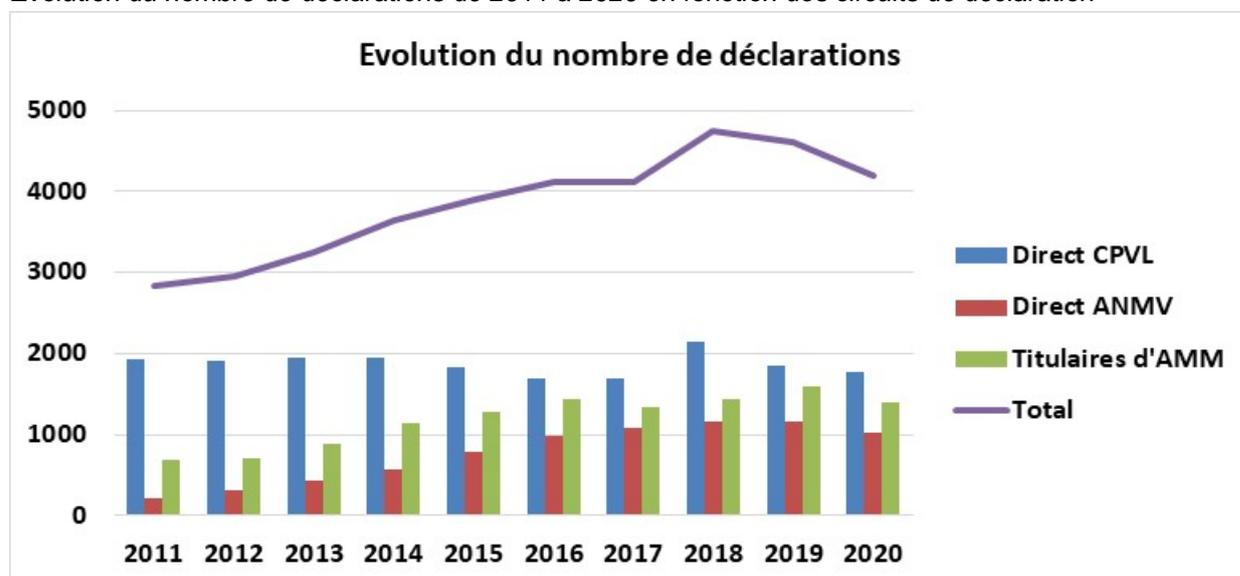
D/ Pharmacovigilance

D1 – Bilan 2020

- Évolution du nombre total de déclarations d'effets indésirables

4 198 déclarations de pharmacovigilance ont été rapportées à l'Anses-ANMV en 2020, ce qui représente une diminution de 9 % du nombre total de déclarations par rapport à 2019. Ces données correspondent au nombre de déclarations d'effets indésirables survenus chez l'animal ou l'Homme à la suite de l'administration/contact d'un médicament vétérinaire ou, dans le cadre de la « cascade », d'effets indésirables survenus chez l'animal à la suite de l'administration d'un médicament à usage humain.

Évolution du nombre de déclarations de 2011 à 2020 en fonction des circuits de déclaration

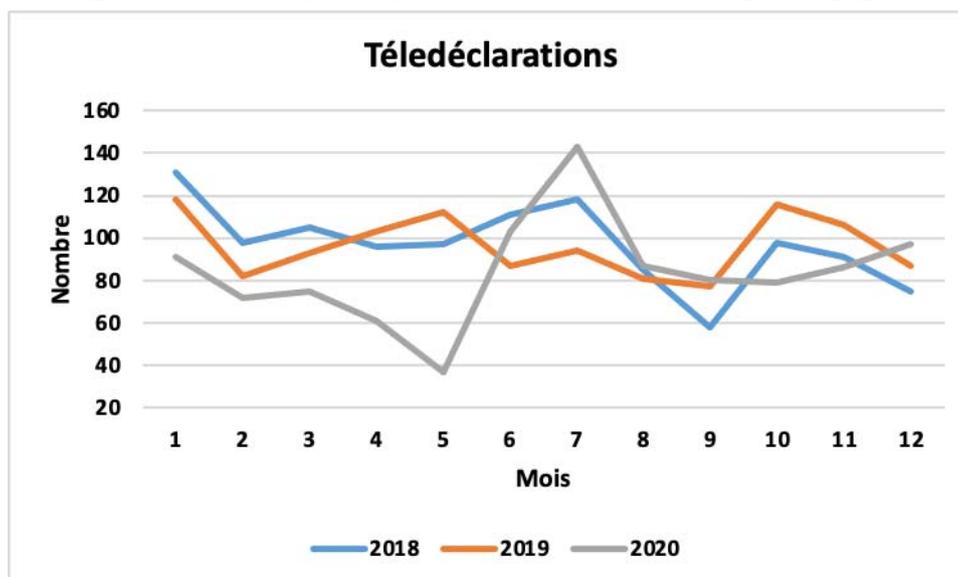


Direct ANSES-ANMV : déclaration via le site de télédéclaration ; direct CPVL : déclaration auprès du CPVL par courrier/mail ou par téléphone des cas animaux ainsi que déclaration de cas chez l'homme enregistrés par les centres antipoison ; titulaires d'AMM : déclaration auprès du titulaire de l'AMM.

Chez les animaux, après la légère diminution observée entre 2018 et 2019 (-1.5 %) le nombre total de cas a continué à diminuer en 2020 (-12 % par rapport à 2019). Cette baisse est observée quel que soit le canal de transmission choisi par le déclarant initial.

L'analyse de la répartition mensuelle des déclarations sur les 3 dernières années montre que le confinement de mai 2019 a eu un impact non négligeable sur cette activité, que le reste de l'année n'a pas permis de compenser complètement. A titre d'exemple, la figure ci-dessous montre la répartition mensuelle via le site de télédéclaration sur les 3 dernières années.

Évolution mensuelle du nombre de télédéclarations de 2018 à 2020



La typologie des déclarations reste globalement similaire à celle observée les années précédentes, avec une très grande majorité de déclarations qui concernent des effets indésirables au sens strict du terme chez l'animal (78 % du nombre total). Le nombre de déclarations de suspicion de manque d'efficacité n'a pas continué à augmenter (13 % en 2020 contre 15 % en 2019 et 8 à 10 % les années précédentes).

Typologie des déclarations en 2020

Typologie des déclarations	Nombre	%
Effets indésirables chez l'animal	3241	77,20
Manques d'efficacité	543	12,93
Problèmes de résidus	11	0,26
Problèmes environnementaux	0	0,00
Transmissions agents infectieux	2	0,05
Effets indésirables chez l'homme	401	9,55
Total	4198	100,00

Deux déclarations en lien avec une suspicion de transmission d'agents infectieux ont été enregistrées en 2020 : la première concerne un test positif IBR de broutards suite à l'utilisation d'un pistolet précédemment utilisé pour vacciner contre la rhinotracheite infectieuse bovine un autre élevage positif en IBR. La seconde fait suite à l'apparition, chez deux chatons, de signes cliniques pouvant évoquer une calicivirose (ulcérations de la bouche et de la langue) suite à leur vaccination contre cette maladie. Toutefois, s'agissant d'un vaccin vivant atténué, une transmission d'agents pathogènes n'est pas attendue et les symptômes constatés peuvent avoir d'autres causes.

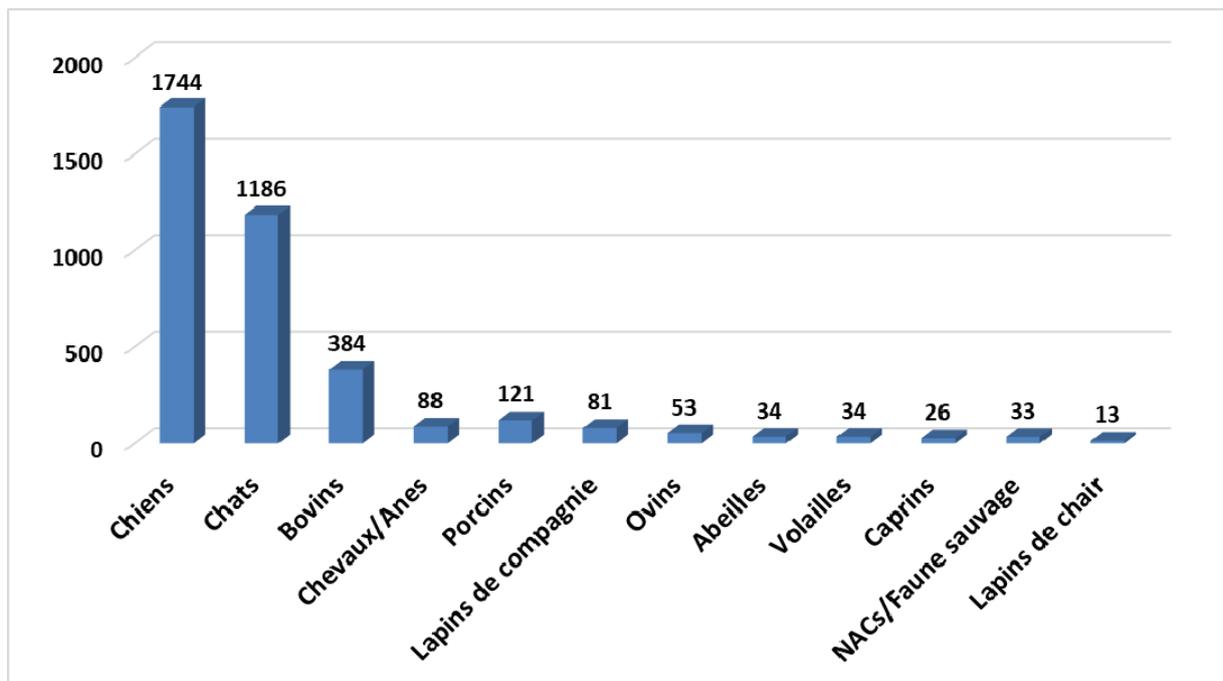
Dans les deux cas, en l'absence d'informations suffisantes, il n'a pas été possible de conclure sur un éventuel lien de causalité entre les vaccins utilisés et les effets constatés.

- Les déclarations par espèce et par classe thérapeutique

Une déclaration pouvant concerner plusieurs médicaments, un total de 4 901 médicaments a été impliqué dans les 4 198 déclarations.

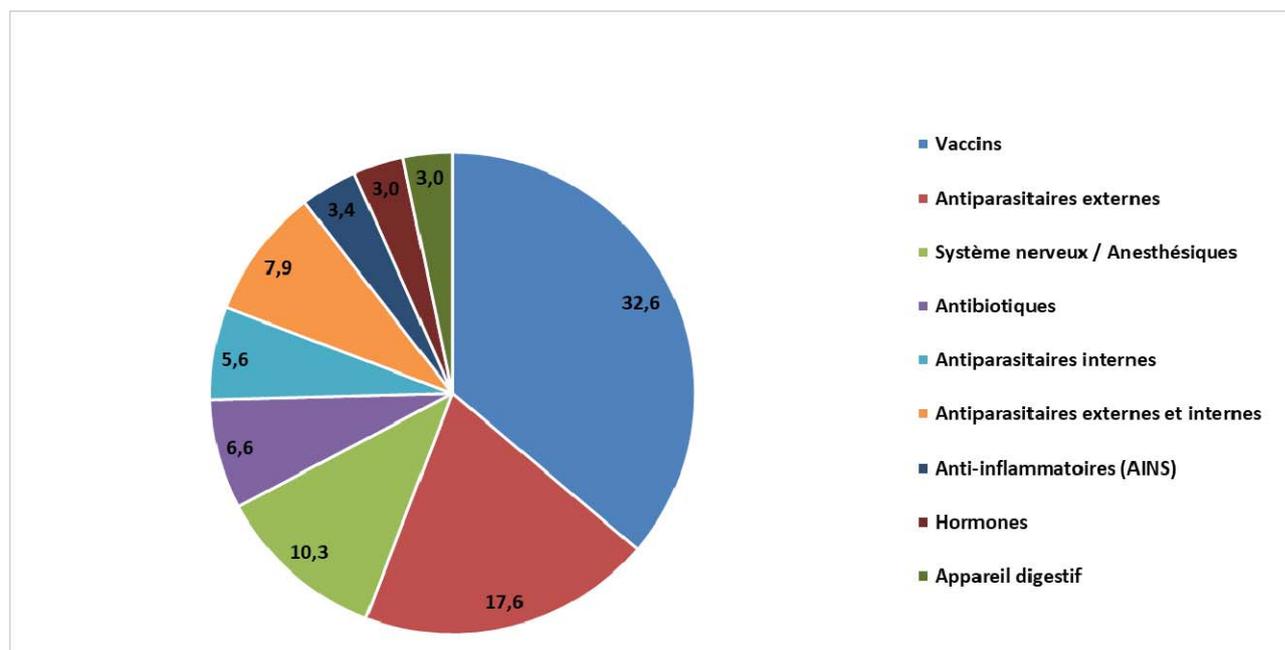
Comme le montre le graphique ci-après, les carnivores domestiques sont toujours concernés par plus de 80 % des déclarations concernant des animaux.

Répartition par espèce en 2020



Les vaccins demeurent les principaux produits incriminés dans un événement indésirable chez la plupart des espèces sauf chez les chats. Chez les abeilles, ce sont les antiparasitaires externes qui sont le plus cités et les NACS/faune sauvage pour lesquels la classe thérapeutique prédominante est celle des endectocides.

Répartition globale en pourcentage des déclarations pour les classes thérapeutiques les plus fréquemment citées (> 2 %)



Répartition par classe thérapeutique du nombre de déclarations selon les espèces en 2020

	Chiens	Chats	Bovins	Chevaux / Anes	Porcins	Lapins de compagnie	Ovins	Abeilles	Volailles	Caprins	NAC's / Faune sauvage	Lapins de chair	Total général
Vaccins	803	270	221	49	122	53	27	0	26	11	2	12	1596
Antiparasitaires externes	440	357	6	2	0	17	1	34	5	0	3	0	865
Système nerveux / Anesthésiques	267	193	18	11	2	6	3	0	0	0	3	0	503
Antibiotiques	111	65	110	16	2	4	6	0	2	3	5	0	324
Antiparasitaires internes	110	86	34	5	15	1	10	0	2	7	4	1	275
Antiparasitaires externes et internes	106	228	14	11	0	5	9	0	0	3	10	0	386
Anti-inflammatoires (AINS)	93	30	24	13	2	1	0	0	1	2	1	0	167
Hormones	76	55	10	4	0	0	0	0	0	0	3	0	148
Appareil génital et reproduction	73	23	23	1	0	0	0	0	0	1	0	0	121
Dermatologie	59	15	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	75
Appareil digestif	55	45	33	3	0	2	4	0	1	1	1	0	145
Médicaments oculaires et auriculaires	51	29	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	83
Appareil cardiovasculaire et circulatoire	42	36	2	2	0	0	0	0	0	1	0	0	83
Antinéoplasiques et agents immunomodulants	18	11	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	31
Sang et organes hématopoiétiques	5	4	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17
Système respiratoire	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
Autres	53	20	0	0	0	1	0	0	0	0	3	0	77
Total général	2365	1467	505	119	143	92	60	34	37	29	37	13	4901

* La catégorie de médicaments « Autres » comprend les produits de sensibilisation et les médicaments à usage humain.

- Les effets indésirables chez l'Homme

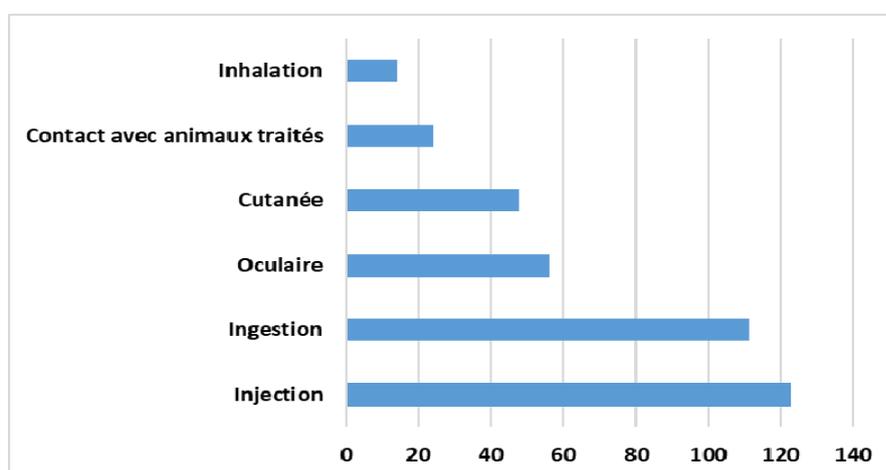
Les déclarations chez l'Homme ont représenté près de 10 % du nombre total de déclarations (401 en 2020). Elles ont été collectées majoritairement par les Centres antipoison humains (87 % des déclarations), dont la coordination est assurée par l'Anses au titre de ses missions de toxicovigilance, ou encore par les titulaires d'AMM concernés.

Les adultes représentent 86 % des cas, les enfants de moins de 5 ans, 8 %. Les personnes de sexe féminin représentent 58 % des cas.

Il s'agit très majoritairement de cas d'expositions accidentelles (94 %) et beaucoup plus rarement d'intoxications médicamenteuses volontaires (6 %),

Comme indiqué dans le graphique ci-dessous, les principales modalités d'expositions involontaires sont les injections (principalement de vaccins) et les ingestions (confusion avec des médicaments humains).

Répartition des types d'expositions involontaires



En ce qui concerne les effets indésirables survenus après un contact avec l'animal traité, les 24 déclarations enregistrées sont toutes survenues après l'utilisation d'un antiparasitaire externe par voie cutanée (spot-on, spray...). Alors que les résumés des caractéristiques des produits mentionnent, parmi les précautions à prendre, qu'il ne faut pas caresser ni toiletter les animaux jusqu'à ce que le site d'application soit sec, dans 17 des cas enregistrés, il est clairement indiqué qu'un membre du foyer a « câliné son animal après l'avoir traité » : l'animal est pris dans les bras, caressé, embrassé et dans deux cas l'animal traité a dormi avec le propriétaire.

Les deux principales classes thérapeutiques en cause dans ces déclarations chez l'Homme sont les vaccins (28 %) et les antiparasitaires externes (24 %). Les injections accidentelles de vaccins ont fait l'objet d'une étude spécifique qui a été publiée en juin 2021 sur le site de l'Anses : cette étude des appels enregistrés par les Centres antipoison entre mai 2016 et septembre 2018, réalisée à partir d'un questionnaire de suivi spécifique, a permis de quantifier les risques de complications, d'intervention chirurgicale ou de séquelles en présence

Antiparasitaires utilisés par voie cutanée

Lors de leur délivrance par les professionnels, il est important de rappeler aux utilisateurs qu'il ne faut pas toucher les animaux traités tant que le site d'application n'est pas sec.

d'un adjuvant huileux, en tenant compte de facteurs associés (piqûre à la main ou à un autre endroit, utilisation d'une seringue manuelle ou d'un pistolet automatique sous pression). Des risques plus élevés de complications et de séquelles, en cas de piqûre par un vaccin huileux par rapport à un vaccin non huileux, sont fortement suspectés, sans cependant pouvoir être confirmés statistiquement dans cette étude du fait des effectifs. Le port de gants de protection par les agriculteurs, éleveurs ou vétérinaires est recommandé pendant la vaccination des animaux pour prévenir ces accidents. Pour plus d'informations⁸

Répartition des déclarations par classe thérapeutique

Classe thérapeutique	Nombre de cas
Vaccins	118
Antiparasitaires externes	102
Système nerveux / Anesthésiques	52
Antiparasitaires externes et internes	29
Appareil cardiovasculaire et circulatoire	25
Antibiotiques	23
Antiparasitaires internes	20
Dermatologie	22
Anti-inflammatoires (AINS)	10
Hormones	10
Médicaments oculaires et auriculaires	6
Appareil génital et reproduction	5
Appareil digestif	5
Système respiratoire	1

Pour l'ensemble des effets indésirables déclarés, les symptômes les plus souvent observés sont le plus souvent des signes d'irritation en lien avec la voie d'exposition (réaction au site d'injection, de projection cutanée ou oculaire).

Ces résultats 2020 sont tout à fait comparables à ceux observés en 2019 dans un rapport détaillé sur le bilan des effets indésirables chez l'Homme qui a été publié sur le site internet de l'Anses⁹.

- Les modifications d'AMM

Grâce aux déclarations et à leur exploitation dans le cadre de la pharmacovigilance, que ce soit au niveau national ou européen, les résumés des caractéristiques des produits (RCP) sont complétés pour tenir compte des nouvelles informations ainsi obtenues. Ces modifications ont concerné 63 médicaments en 2020 contre 77 en 2019. Cette évaluation des données de pharmacovigilance a permis principalement de compléter la rubrique « effets indésirables » du RCP en ajoutant de nouveaux signes cliniques ou en modifiant leur incidence d'apparition, mais ces données ont également permis d'ajouter des mises en gardes / contre-indications et précautions d'emploi.

⁸ <https://www.anses.fr/fr/system/files/Toxicovigilance2021AUTO0072Ra.pdf>

⁹ <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-ExpoHumaine-MedicamentVeterinaire2018.pdf>

Ces modifications sont portées à la connaissance de tous via la « Lettre d'information mensuelle sur les médicaments vétérinaires » de l'Anses-ANMV publiée sur le site de l'Anses, et pour laquelle il est possible de s'abonner.

D2 – Travaux réalisés autour de la communication en pharmacovigilance vétérinaire

L'Anses-ANMV communique régulièrement sur différentes thématiques dans le cadre de la promotion de la pharmacovigilance. Les sujets abordés comprennent une synthèse des déclarations enregistrées, en lien avec un médicament spécifique, une classe thérapeutique et/ou une espèce donnée, mais également des notes de position afin de faciliter les déclarations et d'en améliorer la qualité.

Ces informations sont diffusées via différents supports, tels que le site de l'Anses, la Newsletter du Conseil National de l'Ordre des Vétérinaires, la presse professionnelle, les congrès. De plus, l'Anses-ANMV favorise la conduite de travaux de recherche et de thèses dans le domaine de la pharmacovigilance vétérinaire en mettant à disposition les données de la base nationale de pharmacovigilance.

Parmi les articles publiés sur la pharmacovigilance en 2020, on peut citer un bilan des effets indésirables chez le lapin de compagnie (Le point vétérinaire – N° spécial, décembre 2020) :

Un rappel sur les risques neurologiques chez le chat en lien avec une utilisation hors AMM d'OSURNIA, gel auriculaire autorisé chez le chien a également été publié sur le site de l'Anses¹⁰ puis repris par la presse professionnelle vétérinaire.

L'Anses-ANMV accueille régulièrement des stagiaires afin d'exploiter les données de pharmacovigilance dans le cadre de thèses de doctorat vétérinaire. C'est ainsi qu'en 2020, deux thèses ont été brillamment soutenues suite à ces travaux. Le premier sujet concernait un bilan des effets indésirables graves des vaccins enregistrés entre 2014-2018 chez le chat (Martin Monnier, ENVT, juillet 2020). Ce travail a également fait l'objet d'un article dans le Point Vétérinaire de mars 2020.

La deuxième concerne une analyse rétrospective des échecs de vaccination contre la parvovirose chez le chiot et le chaton à partir des déclarations de pharmacovigilance reçues entre 2013 et 2018 (Diane Guillemet, ENVT, décembre 2020). Les résultats de ce travail seront présentés lors du prochain congrès de l'AFVAC.

Publication mensuelle de cas cliniques

Afin d'améliorer la compréhension du travail d'analyse réalisé sur chaque déclaration par les experts vétérinaires de l'Anses-ANMV et du CPVL, la publication mensuelle dans la Dépêche Vétérinaire, démarrée mi-2018, d'études de cas individuels d'événements indésirables déclarés s'est poursuivie tout le long de 2020.

Ces cas cliniques sont sélectionnés sur la base de leur intérêt potentiel pour la profession vétérinaire. La description de chaque cas clinique est suivie par l'analyse du pharmacovigilant sur l'éventuelle relation entre le(s) médicament(s) administré(s) et le(s) signe(s) clinique(s) observé(s) ultérieurement ainsi que sur la note d'imputabilité qui en découle.

10

https://www.anses.fr/fr/system/files/OSURNIA_article%20ANMV_Pr%C3%A9cautions%20chat%20ANMV.pdf

Enfin, l'Anses-ANMV évoque régulièrement la pharmacovigilance vétérinaire lors de ses participations aux événements professionnels comme les Journées nationales des groupements techniques vétérinaires et les congrès annuels de l'Association française des vétérinaires pour animaux de compagnie et de l'Association vétérinaire équine française.

E/ Développements en cours sur 2021 et 2022

Implémentation du nouveau règlement européen

Le règlement européen relatif aux médicaments vétérinaires publié en janvier 2019 prévoit de nombreux actes délégués et actes d'exécution. Afin de préparer ces actes secondaires, la Commission européenne a notamment mandaté l'EMA pour des avis scientifiques et techniques. Les experts de l'Anses-ANMV se sont fortement mobilisés dans ces groupes en prenant notamment plusieurs présidences et co-présidences. Le travail de ces groupes, mené dans des calendriers contraints, a permis la validation des actes d'exécution sur la pharmacovigilance et sur les bonnes pratiques de distribution (produits finis comme principes actifs) au cours de l'été 2021.

En parallèle, l'Anses-ANMV est également impliquée dans les travaux en lien avec les outils informatiques à développer, que ce soit pour la base de données sur les médicaments vétérinaires ou pour la révision de la base de pharmacovigilance. Le département inspection, surveillance et pharmacovigilance s'est notamment investi dans les travaux européens en lien avec les bonnes pratiques de fabrication, les bonnes pratiques de distribution (produits finis comme substances actives), les bonnes pratiques de pharmacovigilance ainsi que l'évolution de la base européenne de pharmacovigilance.

Enfin, l'adaptation du droit national aux différents textes européens va conduire à des évolutions des procédures, de méthodologie et outils informatiques en 2021 comme 2022.

Communication

D'importants efforts vont conduire à renforcer l'information disponible sur le site internet de l'Agence avec notamment :

- la mise en place de nouvelles dispositions en faveur de la science ouverte : mise en ligne six mois après parution dans une revue, de « versions auteurs » à la fois sur le site de dépôt institutionnel d'archives ouvertes (HAL Anses) et sur la page Médicament vétérinaire du site de l'Anses ;
- une information plus régulière sur l'évolution des ruptures critiques, afin d'informer les praticiens sur d'éventuelles nouvelles solutions alternatives ou de signaler une prolongation ou une fin de rupture ;

F/ Synthèse et conclusion

Dans le cadre des activités de surveillance post AMM, 59 inspections dans des établissements ont été réalisées par l'Anses-ANMV, représentant plus de 500 jours d'inspection. Les notifications de défaut qualité, globalement stable ces dernières années, ont donné lieu dans 25% des cas à des rappels de lots et les contrôles analytiques des médicaments vétérinaires ont révélé 13% de non-conformité. Les ruptures de stock concernent principalement les antibiotiques et les vaccins, impactant essentiellement la filière bovine-pour les antibiotiques et les chiens/chats pour les vaccins. L'Anses-ANMV est très impliquée dans la gestion de ces ruptures, identifiant des alternatives lorsque cela concerne des médicaments critiques. Depuis 2019 l'information sur ces ruptures d'approvisionnement critique est disponible sur le site de l'agence. En termes de pharmacovigilance, le nombre de déclarations a diminué de 9 % par rapport à 2019, notamment en raison du 1^{er} confinement. L'Agence poursuit ses actions de communication auprès des professionnels pour promouvoir la pharmacovigilance des médicaments vétérinaires.

Les chiffres 2020 du post AMM

509 jours d'inspection – 59 structures inspectées
81 déclarations de défaut qualité
20 rappels de lot
123 médicaments contrôlés analytiquement
82 ruptures déclarées dont 9 critiques
1344 supports publicitaires déposés
60 demandes de qualification (300 produits)
4198 déclarations d'effets indésirables

Compte tenu de la situation sanitaire liée à l'épidémie de Covid-19, l'Anses-ANMV a su adapter son fonctionnement pour assurer la continuité de l'intégralité de ses missions. Ainsi, dès le 1^{er} confinement de mars 2020, grâce aux outils informatiques de connexion à distance, l'Anses-ANMV a pu assurer une continuité de service. Cette 1^{ère} période de confinement a été également mise à profit pour élaborer en étroite collaboration avec l'Agence européenne du médicament (EMA), une stratégie permettant, d'une part, le maintien de la disponibilité de médicaments sûrs et de qualité au sein de l'Europe et, d'autre part, la disponibilité des certificats de conformité et des autorisations de fabrication ou d'importation. La définition de modalités techniques pour réaliser des inspections à distance a introduit une certaine flexibilité à la fois pour les industriels et pour les autorités. Ainsi 16 missions d'inspection ont fait appel à un mode d'inspection à distance ou hybride (combinaison de phases à distance et sur place).

Les principales perspectives 2021 dans le domaine de la surveillance des médicaments vétérinaires s'inscrivent dans le programme général d'activités de l'Anses-ANMV et concernent notamment deux thématiques : la poursuite de la préparation de la mise en œuvre du règlement 2019/6 qui entrera en application le 28 janvier 2022 et la communication qui est un élément clef de réussite et de reconnaissance des travaux de l'Anses-ANMV.

Ce sixième rapport annuel sur les activités de surveillance des médicaments en post-AMM montre que les résultats quantitatifs de cette activité sont assez constants d'une année sur l'autre. Ces activités de surveillance, assurées par l'Anses-ANMV tout au long du cycle du médicament, contribuent à améliorer la sécurité des médicaments vétérinaires.

GLOSSAIRE

- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- BPC : Bonnes Pratiques Cliniques
- BPD : Bonnes Pratiques de Distribution
- BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
- BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire
- BPPA : Bonnes Pratiques de Préparation d'Autovaccin
- CPVL : Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon
- EMA : European Medicines Agency
- GMP : Good Manufacturing Practice
- OMCL : Laboratoire officiel de contrôle des médicaments
- RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit



anses

CONNAÎTRE, ÉVALUER, PROTÉGER

AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE
de l'alimentation, de l'environnement et du travail

14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex
Tél : 01 42 76 40 40
www.anses.fr — @Anses_fr