



HAL
open science

Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM. Rapport annuel 2021

Delphine Barbot, Elisabeth Begon, Bietrix Jacques, Flore Demay, Sylviane
Laurentie, Jean-Pierre Orand, Gregory Verdier

► **To cite this version:**

Delphine Barbot, Elisabeth Begon, Bietrix Jacques, Flore Demay, Sylviane Laurentie, et al.. Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM. Rapport annuel 2021. 2022, pp.1-26. anses-04425046

HAL Id: anses-04425046

<https://anses.hal.science/anses-04425046>

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 2021

Octobre 2022



CONNAÎTRE, ÉVALUER, PROTÉGER

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

Rapport annuel 2021

Agence nationale du médicament vétérinaire

Octobre 2022

Rédaction : Anses-Agence nationale du médicament vétérinaire
Delphine BARBOT, Elisabeth BEGON, Jacques BIETRIX, Flore DEMAY, Sylviane LAURENTIE, Jean-
Pierre ORAND, Catherine SALLARD, Gregory VERDIER

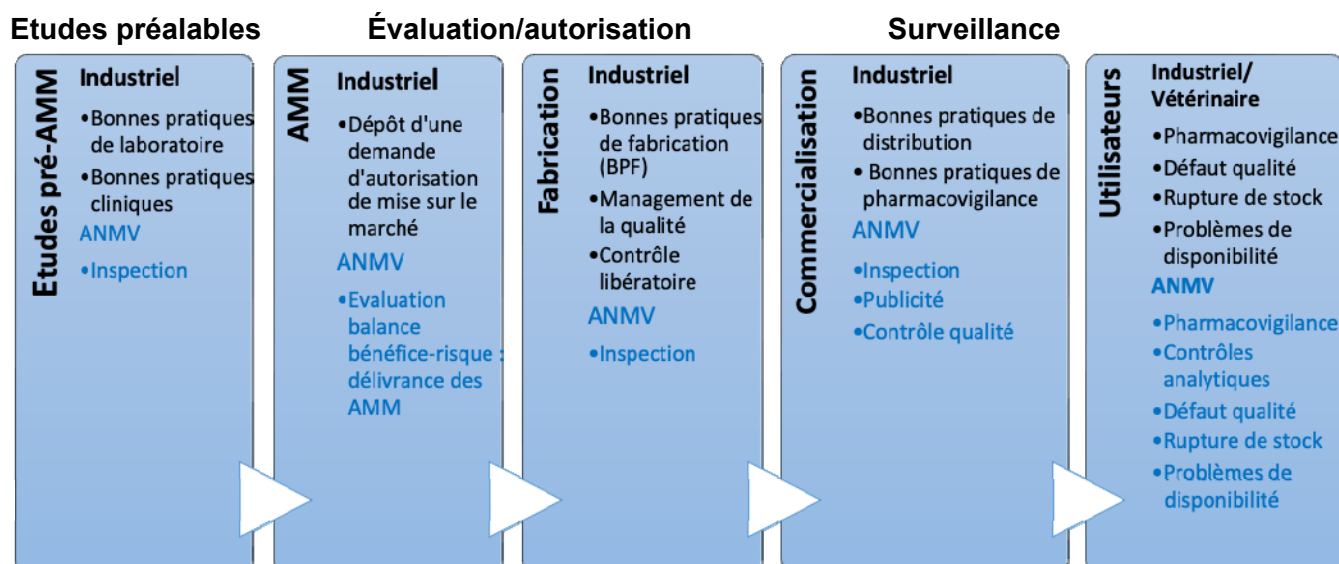
A/ L'Anses et la surveillance des médicaments vétérinaires post-AMM

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 s'inscrivent dans un réseau européen animé par l'EMA (Agence européenne des médicaments).

Au sein de l'Anses, l'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 défauts 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 et distribués 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).

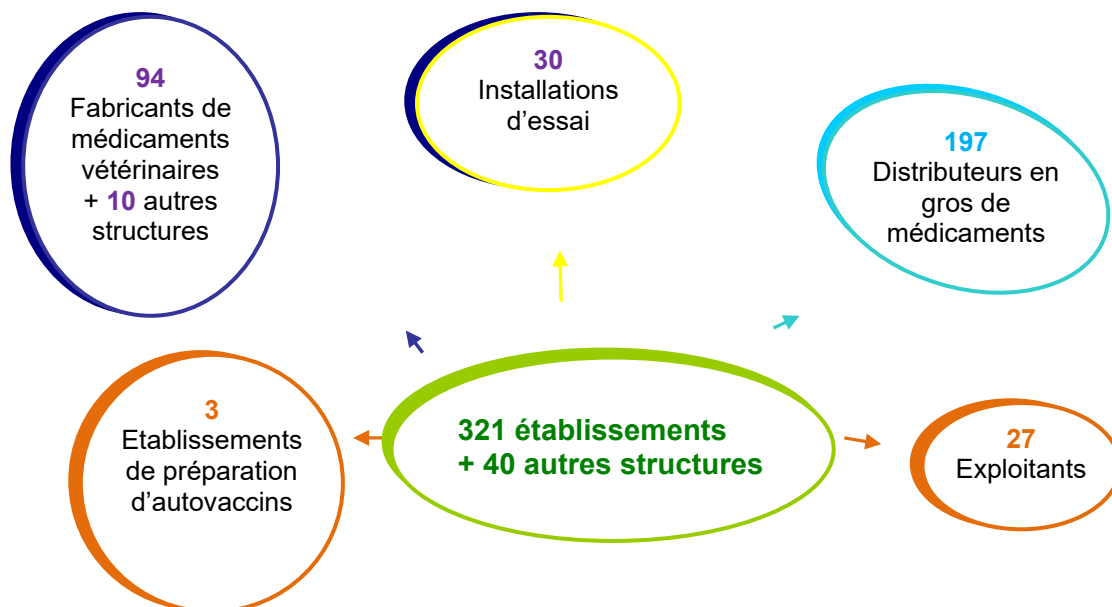
Le présent rapport fait part de l'ensemble des résultats liés à la surveillance des médicaments commercialisés en France pour l'année 2021.

B/ Les activités d'inspection

Au 31 décembre 2021, **321 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 aux années précédentes.

Répartition des établissements pharmaceutiques vétérinaires autorisés en France et autres structures industrielles inspectées en 2021, selon leur activité principale.



Afin de garantir l'accès à des médicaments vétérinaires sûrs, efficaces et de bonne qualité, le dispositif de surveillance de l'Anses-ANMV repose notamment sur l'inspection des établissements pharmaceutiques et autres structures vétérinaires.

Ces inspections régulières et basées sur une analyse de risque permettent de s'assurer de la qualité des pratiques des établissements pharmaceutiques et autres structures vétérinaires au regard de la réglementation et des bonnes pratiques applicables et du maintien de leur certification tout au long du cycle du médicament.

Le plan d'inspection annuel est basé sur une analyse de risque qui tient compte des exigences réglementaires, des résultats des inspections précédentes (historique de conformité), du risque intrinsèque lié aux activités exercées par l'établissement pharmaceutique ou la structure vétérinaire, d'éventuels signalements reçus, de demandes de commanditaires internes ou externes, des éventuelles campagnes sur une thématique. Il tient compte également des ressources disponibles en inspection à l'ANMV (6 inspecteurs en 2021).

Ce plan définit une première liste d'établissements prioritaires (appelée liste 1) mais également une liste d'établissements mis en priorité 2.

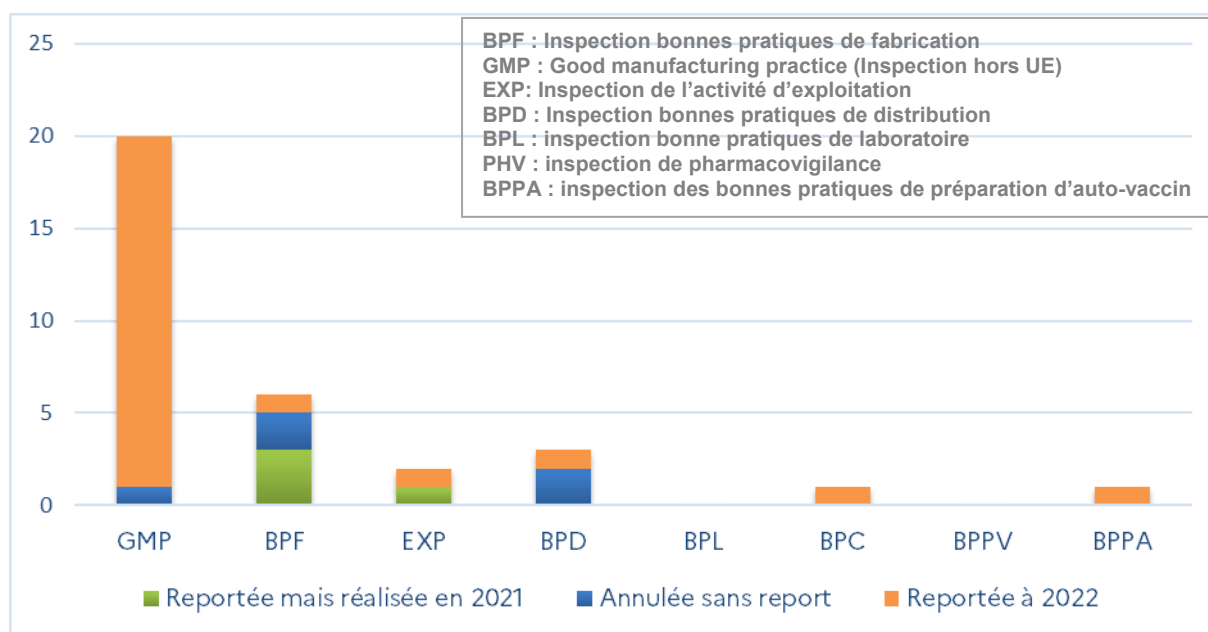
En raison du contexte sanitaire lié à l'épidémie de covid-19, les déplacements ont été soit limités (au niveau national), soit totalement arrêtés (au niveau international) sur cette période.

Il en résulte que 33 missions ont été impactées par un événement ne permettant pas leur réalisation aux dates initialement fixées en 2021 :

- 21 missions ont été directement ou indirectement (organisation COVID, plan de charge, formation personnel clé, réunion obligatoire...) affectées par la crise sanitaire et notamment les restrictions de déplacements :
 - o 2 missions concernant des sites français ont pu être reprogrammées plus tard dans l'année ;
 - o 1 mission concernant un site en pays tiers a été annulée du fait d'un arrêt d'activité ;
 - o 18 missions concernant des sites en pays tiers ont été reportées en 2022 sans impact sanitaire compte tenu de la décision européenne d'extension automatique de la validité des certificats BPF jusqu'au 31/12/2022.

- 12 autres missions ont été impactées par d'autres événements (retard de mise en exploitation, arrêt d'activité...) :
 - o 7 missions ont été reprogrammées en 2022 ;
 - o 5 missions ont été annulées compte tenu de la fermeture du site ou de leur arrêt d'activité dans le domaine vétérinaire.

Inspections impactées en 2021 par rapport à la programmation initiale et par domaine



Au final, 66 % des établissements de la liste 1 (48 sur 73) ont été inspectés ; les missions d'inspection non réalisées correspondent à des arrêts d'activité ou des reports de l'inspection sur l'année 2022 compte tenu d'événements contextuels. En contrepartie, 17 missions ont été réalisées sur la liste 2.

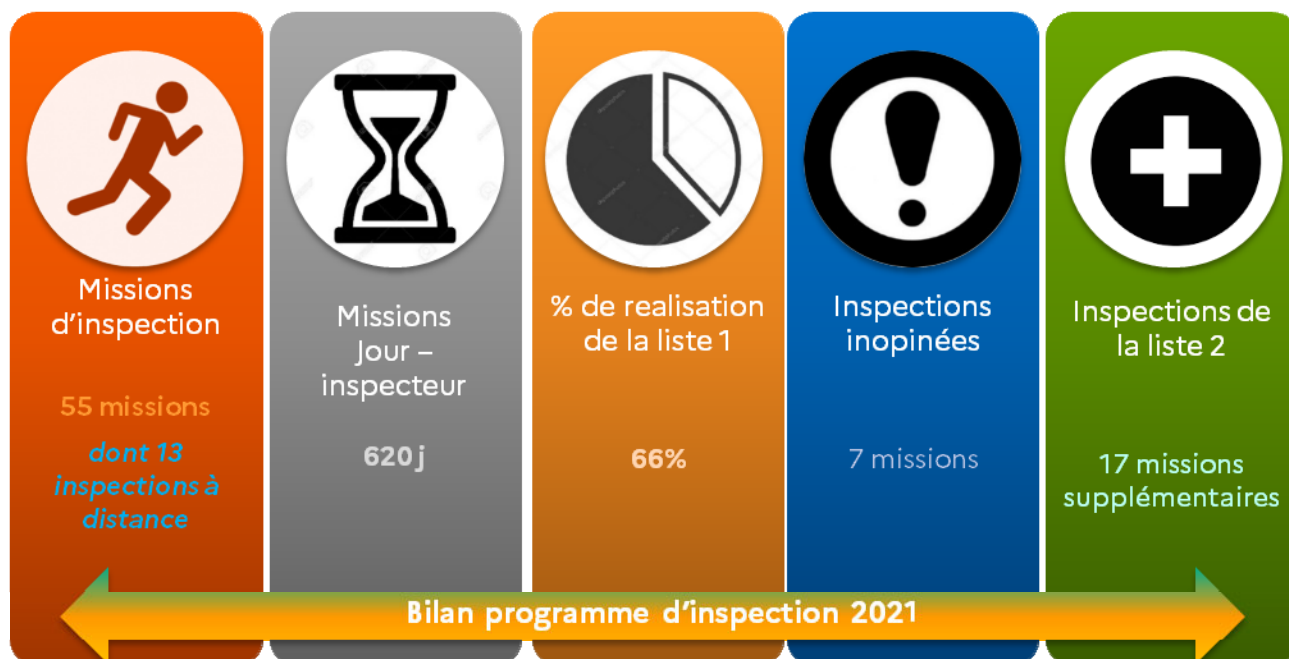
L'unité inspection a continué à avoir recours à la nouvelle approche d'inspection développée en 2020 afin de s'adapter aux contraintes émergentes : l'inspection à distance. En 2021, 13 missions ont été réalisées dans cette nouvelle configuration.

Par ailleurs, en général, le plan annuel d'inspection intègre des missions réalisées de manière non annoncée. En 2021, sur décision de la direction de l'ANMV et en adaptation aux mesures gouvernementales, aucune mission non annoncée n'a été effectuée.

Enfin, 7 missions ont été réalisées afin de satisfaire des demandes inopinées en matière d'inspection ou d'enquête urgente à caractère sanitaire.

Quatre inspections GMP d'établissements situés en pays-tiers ont été réalisées, dont 3 à la demande de l'EMA (Agence européenne du médicament). Toutes ces inspections ont été réalisées à distance.

Chiffres-clés de l'inspection en 2021



Bilan d'activité par domaine d'inspection en 2021



(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)

Le bilan 2021 en matière d'inspection montre :

- Chez les fabricants de médicaments vétérinaires, tout comme en 2020, 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, des points de vigilance concernant 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).

Deux inspections du système de pharmacovigilance ont été réalisées à la demande de l'EMA en 2021. Elles ont été effectuées à distance. La supervision des systèmes de pharmacovigilance est également assurée via les inspections de l'activité d'exploitation. Le bilan montre des écarts au niveau de l'exercice de la responsabilité de la personne responsable de la pharmacovigilance (QPPV), de la gestion des notifications d'effets indésirables et de la formation.

Dans le cadre de la recherche et du développement de médicaments vétérinaires, trente établissements sont inscrits au programme « Installation d'essai ». Incluses dans le plan d'inspection annuel, treize inspections au regard des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) ont été réalisées en 2021. 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.

Dans le cadre du projet concernant la thématique des bonnes pratiques cliniques (BPC) et de l'évaluation de la conformité des études cliniques réalisées en France, des inspections ont été initiées en 2021. La phase pilote devrait s'achever en 2022.

Pour l'ensemble des établissements et structures inspectés par les inspecteurs de l'Anses-ANMV en 2021, **aucune mise en demeure n'a été adressée.**

Le plan d'inspection 2021 a permis d'assurer, d'une manière globale, le respect des périodicités réglementaires d'inspection et de maintenir à jour les validités des certifications délivrées pour les établissements pharmaceutiques vétérinaires. En 2021, le nombre d'établissements, toutes catégories confondues ayant fait l'objet d'une inspection, était de 72 contre 59 en 2020.

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.

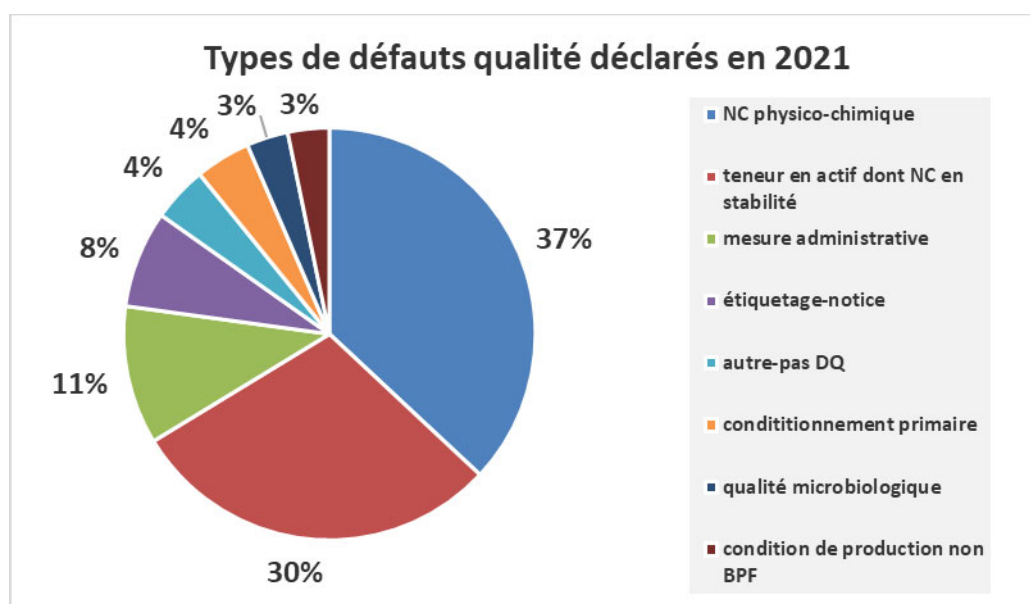
C1 - Défauts de qualité

En 2021, 91 déclarations de défauts de qualité ont été enregistrées. Ce nombre est dans la moyenne des résultats observés ces dix dernières années, après une légère baisse notée en 2020 (avec 81 déclarations).

La majorité des déclarations provient toujours des industriels. Toutefois, on peut noter que trois défauts de qualité ont été signalés par des professionnels (deux par des vétérinaires et le troisième par un pharmacien) et quatre autres par le laboratoire d'analyses de l'Anses-ANMV dans le cadre de son plan de contrôle annuel des médicaments sur le marché.

Les défauts de qualité portent, comme les années précédentes, 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 2021



(NC = non conforme ; BPF = bonnes pratiques de fabrication)

Chaque défaut de qualité fait l'objet d'une analyse de risque qui tient compte de la gravité du dommage encouru, de la probabilité de sa survenue et de l'ensemble des facteurs spécifiques au cas étudié : dommage observé ou non sur le terrain, commercialisation des produits, détectabilité du défaut, etc. Le score ainsi établi permet de qualifier le niveau de risque qui détermine le niveau de rappel approprié - d'une absence de rappel à une information du public.

Les rappels de lots conduisent à retirer un lot de médicament vétérinaire non-conforme déjà mis sur le marché. Ce retrait peut être limité, c'est-à-dire qu'il peut ne concerner que certains stades du circuit de distribution (exemple, la distribution en gros), que certains distributeurs ou utilisateurs déterminés ou encore que certains lots précis.

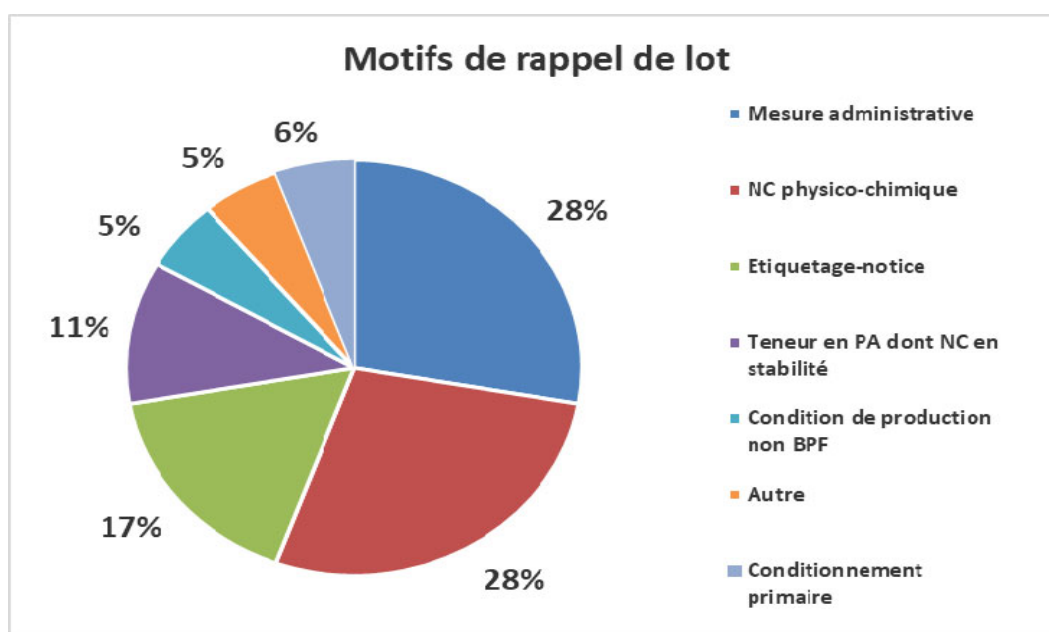
Les défauts de qualité déclarés en 2021 ont présenté des risques évalués majoritairement comme mineurs et par conséquent, n'ont pas conduit à un rappel de lots dans 77 % des cas.

Dans les autres cas (18 dossiers), les retraits de lots ont été le plus souvent limités au niveau du fabricant ou de son dépositaire (12) ou encore des distributeurs en gros (4).

Seulement deux rappels ont concerné les détaillants, vétérinaires prescripteurs ou pharmaciens, ce qui représente environ 2 % des dossiers et 10 % des rappels, tendance similaire aux autres années.

Les deux tiers des rappels de lots font suite soit à des mesures administratives (modifications portant sur le temps d'attente, la péremption, les conditions de délivrance...), soit à des non-conformités aux spécifications de spécifications physico-chimiques.

Répartition des motifs de rappel de lots en 2021



(PA = principe actif ; NC= non conforme, BPF = bonnes pratiques de fabrication)

C2 - Contrôle analytique de la qualité des médicaments vétérinaires

Un contrôle analytique portant sur des médicaments vétérinaires sélectionnés est réalisé selon une programmation annuelle. Celle-ci 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 (évaluation scientifique, pharmacovigilance, suivi des défauts de 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 risque sont intégrés au programme de contrôle annuel.

En 2021, 145 médicaments ont été analysés avec 544 analyses réalisées majoritairement par le laboratoire de l'Anses-ANMV. Certaines analyses, ne pouvant être assurées par celui-ci, sont prises en charge par d'autres laboratoires du réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (réseau OMCL).

Sept médicaments se sont avérés non conformes aux spécifications de l'AMM soit un taux de non-conformités de 4.8 % (contre 13 % en 2020).

Les non-conformités identifiées sont les suivantes :

- pH (1),
- sécabilité (1),
- teneur en substance active (2),
- étiquetage (3)

Quatre de ces non-conformités ont été suivies en défauts de qualité et sont à ce jour clôturées. Les trois autres concernaient des modifications d'étiquetage qui ont été inscrites au plan de contrôle 2022.

Au-delà de la réalisation du programme annuel de contrôle, le laboratoire a été sollicité dans le cadre d'une réquisition judiciaire pour l'analyse de médicaments espagnols saisis.

C3 - Contrôle de la publicité

La publicité en faveur des médicaments vétérinaires est encadrée par le règlement (UE) n°2019/6 et par le code de la santé publique. 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'Anses¹.

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

En 2021, 690 dépôts de publicité ont fait l'objet d'un contrôle de 1718 supports publicitaires ce qui correspond à une augmentation de 20 % du nombre de dépôts et de 28 % du nombre de supports publicitaires par rapport à 2020.

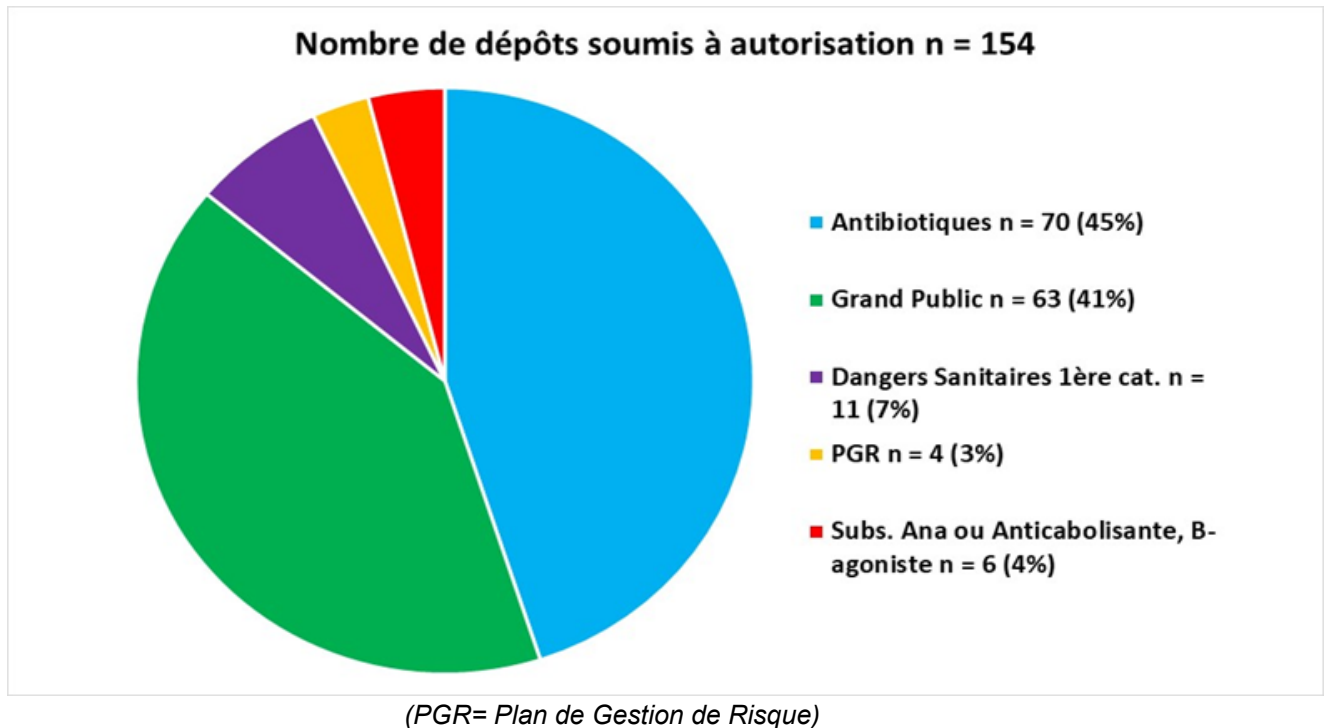
Sur les 690 dépôts, 154 concernaient des publicités soumises à autorisation et 536 des publicités soumises à déclaration. Cette répartition est comparable aux données des années précédentes, les dépôts soumis à autorisation représentant entre 20 et 25 % des demandes.

Aucun refus de publication n'a été notifié en 2021.

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.

1

https://www.anses.fr/fr/system/files/20220808_Guide%20des%20BPP_Anmv_version%20n%C2%B06_v1_ANMV_version%20finale.pdf



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 surveillance du marché et pharmacovigilance notamment au travers d'une grille générique d'évaluation.

En 2021, l'Anses-ANMV a reçu 78 demandes concernant environ 300 produits, soit une augmentation de 30 % par rapport à 2020 mais un retour à une moyenne habituelle d'avant la crise sanitaire.

Parmi ces demandes, ont été dénombrés 21 cas à la frontière avec des produits alimentaires, 27 avec des dispositifs médicaux et 7 avec les produits biocides. Ces signalements ou demandes d'avis réglementaires proviennent des administrations, des industriels, des professionnels de santé et des particuliers.

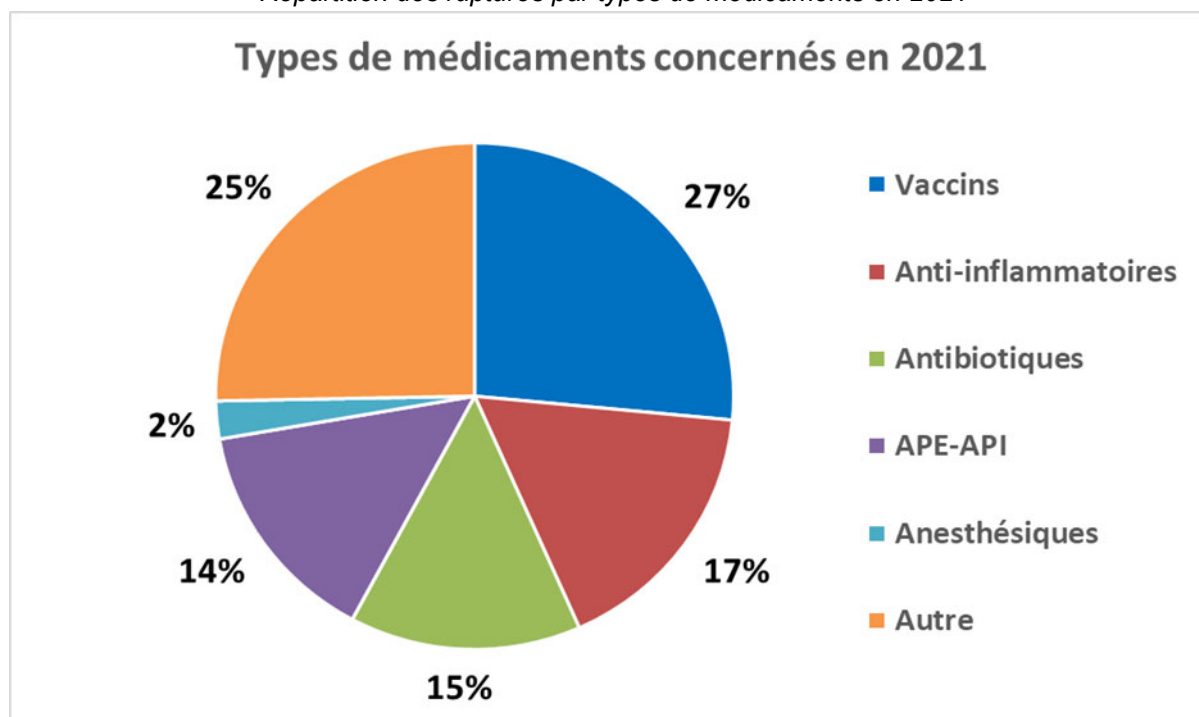
Vingt-trois dossiers concernaient un ou plusieurs produits qui ont été qualifiés de médicaments vétérinaires. Ces derniers ont, dans la grande majorité des cas, fait l'objet de régularisation par l'industriel suite à une demande de mise en conformité de l'ANMV ; en l'absence de corrections, un industriel a fait l'objet d'une mise en demeure pour son site de vente STOPVARROA qui propose un soi-disant produit miracle contre la varroase des abeilles. Ce produit, bien que relevant de la définition du médicament vétérinaire, est vendu sans autorisation de mise sur le marché et donc sans avoir fait l'objet en Europe d'une évaluation de sa qualité, de son innocuité et de son efficacité. La société commercialisant en toute illégalité ce médicament non autorisé étant située dans un pays tiers, ce dossier illustre les difficultés des autorités en termes de régulation de la vente sur internet.

C5 - Gestion des ruptures de disponibilité des médicaments vétérinaires

Les industriels commercialisant les médicaments déclarent les ruptures de disponibilité 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 2021, 83 cas de ruptures ont été déclarés, chiffre équivalent à celui de 2020.

Répartition des ruptures par types de médicaments en 2021



Les vaccins sont la principale catégorie de médicaments concernés par des ruptures en 2021 (27 %) avec un nombre important de ruptures déclarées pour les vaccins destinés aux chiens et aux chats. Ces ruptures sont la conséquence de la forte croissance du marché (+20 %) liée à l'augmentation des populations canines et félines dans les foyers français

Les trois autres principales catégories de médicaments (antibiotiques, anti-inflammatoires stéroïdiens et non-stéroïdiens, antiparasitaires internes et externes) représentent chacune environ 15 % des ruptures.

Une rupture est dite critique lorsqu'elle est susceptible d'introduire un risque pour la santé humaine, la santé et le bien-être des animaux. L'analyse de la criticité tient compte de différents critères : impact de la rupture sur la santé humaine et la santé animale, autres médicaments disponibles pour la pathologie concernée et parts de marché respectives, durée estimée de la rupture, impact économique de la rupture sur la filière concernée (aviaire, équine, ...).

En 2021, six nouvelles ruptures critiques ont été publiées sur le site internet de l'Anses. Des solutions alternatives ont ainsi pu être proposées à chaque fois. 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. Sept ruptures critiques ont également pu être clôturées.

L'Anses-ANMV s'est notamment mobilisée pour assurer la **disponibilité des vaccins contre la rhinopneumonie équine à virus EHV1** suite à la propagation d'une épizootie de rhinopneumonie équine à virus EHV1 dans différents pays européens. Cette épizootie a entraîné une hausse des ventes très forte à partir de début mars des deux vaccins autorisés sur le marché français (Equip EHV 1-4® de Zoetis et Pneuméquine® de Boehringer Ingelheim).

Les titulaires devant informer l'Anses de tout risque de rupture critique, l'agence a été rapidement informée de la situation « critique » à venir par les deux laboratoires concernés. L'Anses-ANMV a ainsi pu travailler avec ces laboratoires, facilitant les échanges d'informations sur tous les lots potentiellement disponibles ou mobilisables à court terme. Elle a aussi rapidement donné une autorisation exceptionnelle pour la prolongation de la durée de validité avant péremption de deux lots de vaccins. Cela a permis d'éviter une rupture totale de vaccins qui aurait pu sévir sur plusieurs semaines et aurait été très préjudiciable à la filière équine dans son ensemble.

Ces actions sont en adéquation avec les bonnes pratiques de gestion des ruptures d'approvisionnement d'un médicament vétérinaire actualisées en 2021².

² <https://www.anses.fr/fr/system/files/BP%20ruptures%20approvisionnement%20juin%202021.pdf>

D/ Pharmacovigilance

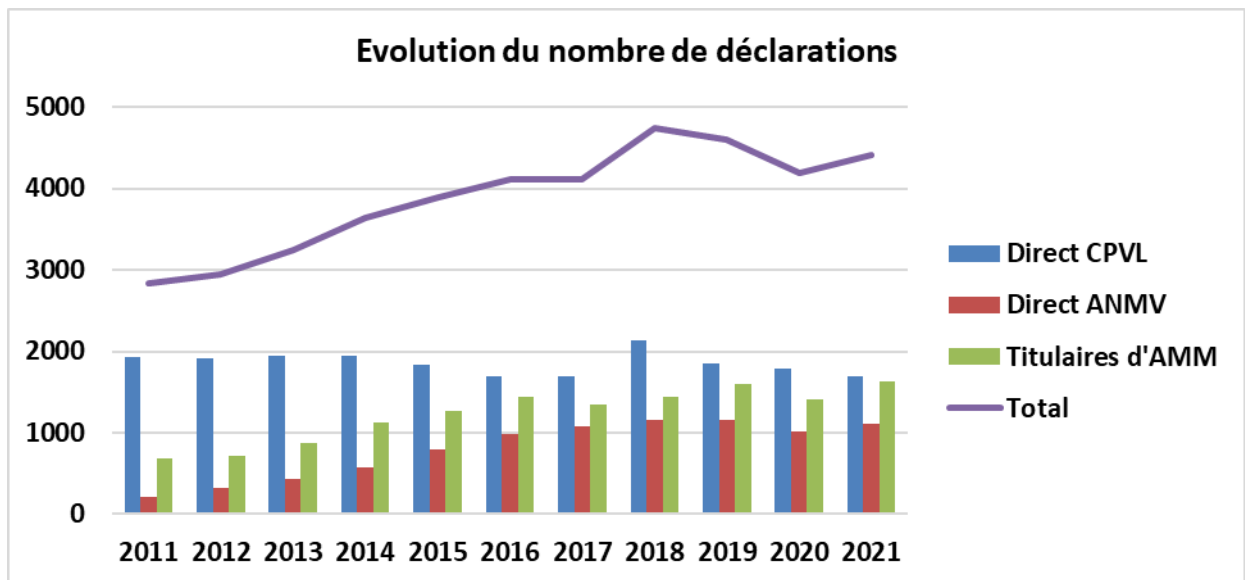
D1 - Bilan 2021

- Évolution du nombre total de déclarations d'évènements indésirables

4420 déclarations de pharmacovigilance ont été rapportées à l'Anses-ANMV en 2021, ce qui représente une augmentation de 5 % du nombre total de déclarations par rapport à 2020.

Ces données correspondent au nombre de déclarations d'évènements indésirables survenus chez l'animal ou chez 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 2021 en fonction des circuits de déclaration



Sur les 4420 déclarations reçues, 4093 sont des déclarations chez l'animal et 327 chez l'Homme. Les déclarations chez l'Homme proviennent majoritairement (85 %) des centres anti-poisons. Concernant les déclarations chez l'animal transmises directement à l'ANMV et au CPVL, les vétérinaires restent les principaux déclarants (90 %).

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 reste en dessous des 15 % (13 % en 2020 contre 15 % en 2019 et 8 à 10 % les années précédentes).

Chez les animaux, après deux années de baisse, le nombre total de déclarations connaît à nouveau une augmentation en 2021. La proportion de déclarations graves / non graves reste identique aux années précédentes : 60 % grave et 40 % non grave.

Typologie des déclarations en 2021

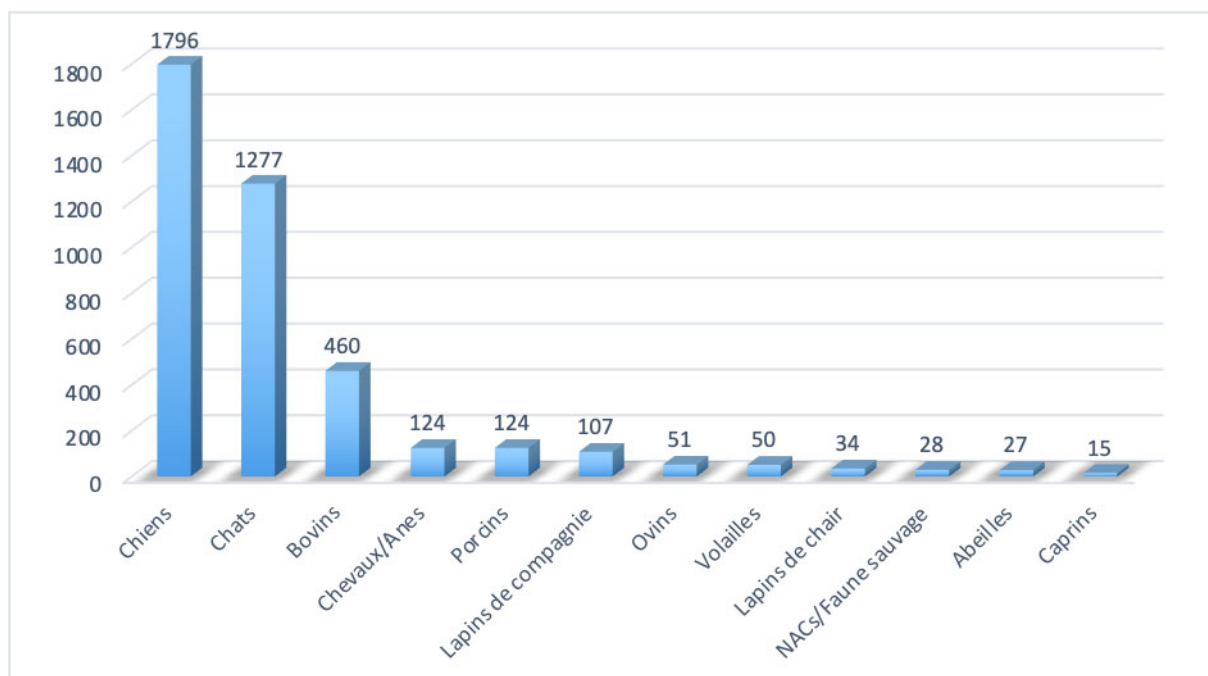
Typologie des déclarations	Nombre	%
Effets indésirables chez l'animal	3435	77,71
Manques d'efficacité	643	14,55
Problèmes de résidus	14	0,32
Problèmes environnementaux	0	0,00
Transmission agents infectieux	1	0,02
Effets indésirables chez l'Homme	327	7,40
Total	4420	100,00

Une déclaration en lien avec une suspicion de transmission d'agents infectieux a été enregistrée en 2021. Il s'agit d'un cas issu de la littérature scientifique : ECLERCY. J et al. Phenotypic and Genetic Evolutions of a Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Modified Live Vaccine after Limited Passages in Pigs. Vaccines 2021, 9,392. La déclaration a été jugée non conclusive en l'absence de confirmation de l'inversion de la virulence et ce malgré le typage du virus.

- Les déclarations par espèce et par classe thérapeutique

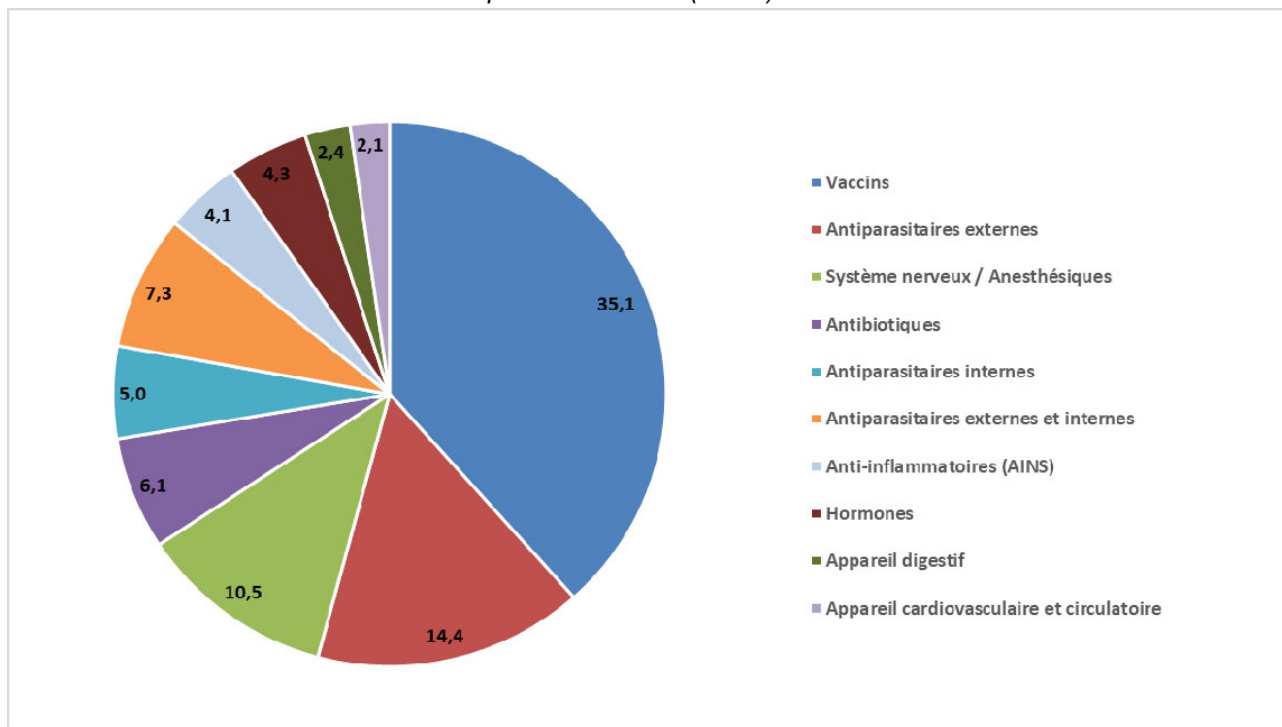
Une déclaration pouvant concerner plusieurs médicaments, un total de 5475 médicaments a été impliqué dans les 4420 déclarations. Les carnivores domestiques représentent toujours, comme les années précédentes, plus de 80 % des déclarations impliquant des animaux.

Répartition par espèce affectée en 2021



Chez la plupart des espèces, les vaccins demeurent les principaux produits incriminés dans un événement indésirable. Toutefois, chez les abeilles, ce sont les antiparasitaires externes qui sont le plus cités et chez les NACs/faune sauvage, 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 2021

	Chiens	Chats	Bovins	Chevaux / Anes	Porcins	Lapins de compagnie	Ovins	Abeilles	Volailles	Caprins	NAC / Faune sauvage	Lapins de chair	Total général
Vaccins	797	347	360	53	163	76	26	0	51	6	5	39	1923
Antiparasitaires externes	420	311	6	2	1	16	0	30	0	2	2	0	790
Système nerveux / Anesthésiques	288	231	10	32	1	8	4	0	1	1	0	0	576
Antibiotiques	92	66	130	27	5	7	2	0	1	2	3	0	335
Antiparasitaires internes	111	78	30	18	7	0	15	0	5	2	8	0	274
Antiparasitaires externes et internes	94	242	25	8	0	4	19	0	0	2	5	0	399
Anti-inflammatoires (AINS)	118	45	29	27	0	2	0	0	0	1	3	0	225
Hormones	115	99	9	7	1	0	2	0	0	0	4	0	237
Appareil génital et reproduction	65	7	15	1	0	0	2	0	0	0	0	0	90
Dermatologie	40	23	7	1	0	4	0	0	0	0	0	0	75
Appareil digestif	47	41	29	12	0	2	2	0	0	0	0	0	133
Médicaments oculaires et auriculaires	61	32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	93
Appareil cardiovasculaire et circulatoire	67	33	9	6	0	0	0	0	0	0	0	0	115
Antinéoplasiques et agents immunomodulants	39	19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	58
Sang et organes hématopoïétiques	3	4	8	0	1	0	0	0	0	0	0	0	16
Système respiratoire	7	2	2	5	0	0	0	0	0	0	0	0	16
Autres	84	29	1	2	1	0	0	0	0	0	3	0	120
Total général	2448	1609	670	201	180	119	72	30	58	16	33	39	5475

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

Ces répartitions par espèce ou par classe thérapeutique ont été calculées sur la base de l'ensemble des déclarations enregistrées dans la base nationale sans tenir compte de la typologie des déclarations ni des conditions d'utilisation des médicaments (conforme ou pas au résumé des caractéristiques des produits - RCP).

Les utilisations hors RCP des médicaments vétérinaires représentent traditionnellement un quart des déclarations. Elles sont, dans 75 % des cas, observées chez le chat (surdosage et utilisation de perméthrine qui n'est pas autorisée chez cette espèce) ou le chien (surdosage).

- 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 RCP sont complétés pour tenir compte des nouvelles informations ainsi obtenues.

Les modifications ont concerné 71 médicaments en 2021 contre 63 en 2020. L'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 garde, contre-indications et précautions d'emploi.

Ces modifications sont portées à la connaissance de tous via la lettre d'information numérique de l'Anses-ANMV publiée sur le site de l'Anses, et pour laquelle il est possible de s'abonner sur anses.fr.

D2 - Communication en pharmacovigilance vétérinaire

Dans le cadre de la promotion de la pharmacovigilance, l'Anses-ANMV produit des synthèses des déclarations enregistrées en lien avec un médicament spécifique, une classe thérapeutique et/ou une espèce donnée, et émet 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 anses.fr, la lettre d'information numérique du Conseil National de l'Ordre des Vétérinaires, la presse professionnelle et 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. Suite à la mise en place de nouvelles dispositions en faveur de la science ouverte, l'agence a débuté en 2021 la mise en ligne, six mois après parution dans une revue, des « versions auteurs » des articles qu'elle a publiés, à la fois sur le site de dépôt institutionnel d'archives ouvertes ([HAL Anses](http://HAL-Anses)) et sur la page [Médicament vétérinaire](#) du site de l'Anses.

- Articles et communiqués de presse

Parmi les articles publiés sur la pharmacovigilance en 2021, on peut citer un bilan des effets indésirables neurologiques déclarés chez le chien suite à l'utilisation de médicaments à base de métronidazole (Le Point Vétérinaire – N°413/414, janvier-février 2021), ainsi que deux communications en lien avec un risque utilisateur identifié pour un médicament pour chevaux à base de pergolide et pour des vaccins vivants atténués administrés par voie intra-nasale chez le chien. Un article a également été publié dans la presse professionnelle pharmacienne pour rappeler certaines précautions concernant la vermifugation du chien, notamment en raison de certaines particularités raciales (Le Moniteur des Pharmacies – N° 3391, novembre 2021), et deux communications grand

public ont été mises en ligne sur le site de l'Anses pour alerter sur les risques de mésusage des antiparasitaires externes chez le chat et le lapin. L'agence a également communiqué en 2021 sur les données de pharmacovigilance disponibles en France et en Europe concernant l'usage des anesthésiques alpha2-agonistes chez les chiens de race Spitz, en réponse à des rumeurs non fondées de sensibilité raciale particulière à ces médicaments.

Deux articles ont par ailleurs relayé au niveau national des signaux de pharmacovigilance détectés au niveau européen. Le premier alertait sur de possibles effets indésirables chez l'animal de compagnie en lien avec les traitements hormonaux cutanés de leurs propriétaires (suite aux résultats d'une enquête de l'agence suédoise) et le second relayait une information sur une augmentation de l'incidence de pancytopenies néonatales possiblement d'origine médicamenteuse chez des bovins en Belgique et aux Pays-Bas.

Enfin, l'Anses-ANMV poursuit la publication mensuelle de cas cliniques dans la Dépêche Vétérinaire engagée il y a plusieurs années. Les cas sont sélectionnés sur la base de leur intérêt potentiel pour la profession vétérinaire. La description de chaque cas clinique est complétée 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.

- Participation aux congrès

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 (AFVAC) et de l'Association vétérinaire équine française (AVEF).

En 2021, l'agence a notamment présenté au congrès national de l'AFVAC un bilan des effets indésirables liés aux médicaments utilisés pour le traitement des dermatites allergiques chez le chien et le chat ainsi que la méthodologie de surveillance des effets indésirables par la détection de signal. Un bilan rétrospectif des effets indésirables des antiparasitaires internes à base d'ivermectine ou de moxidectine chez les équidés a par ailleurs été présenté au congrès de l'AVEF cette même année, de même qu'un bilan des cas de manque d'efficacité des médicaments contre le varroa lors des Journées Vétérinaires Apicoles de Nantes.

- Stages

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 2021 un stage a été réalisé dans le cadre d'une thèse vétérinaire, en collaboration avec le RESPE (réseau d'épidémiosurveillance en pathologie équine) et l'ENVV sur le sujet des manques d'efficacité des vaccins antigrippaux chez le cheval. Les résultats de ce travail seront présentés lors du prochain congrès de l'AVEF.

E/ Perspectives 2022

- Implémentation de la nouvelle réglementation européenne

Le paquet législatif visant à réviser la réglementation européenne dans le domaine des médicaments vétérinaires est entré en application le 28 janvier 2022. Adopté en décembre 2018 et publié au mois de janvier 2019, ce paquet législatif comprend trois textes :

- Règlement (UE) n°2019/6 relatif aux médicaments vétérinaires ;
- Règlement (UE) n°2019/4 concernant les aliments médicamenteux ;
- Règlement (UE) n°2019/5 modifiant le règlement (CE) n°726/2004.

Le texte principal concerne la réglementation relative aux médicaments vétérinaires et vise à établir un seul règlement dans toute l'Europe pour :

- préserver la santé publique, la santé animale et l'environnement ;
- alléger la charge administrative ;
- accroître la disponibilité des médicaments vétérinaires ;
- stimuler l'innovation.

Ce règlement relatif aux médicaments vétérinaires prévoit la publication de 27 actes secondaires (9 actes délégués et 18 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 notamment la validation des actes d'exécution sur la pharmacovigilance et sur les bonnes pratiques de distribution (produits finis comme principes actifs) au second semestre 2021.

En parallèle, l'Anses-ANMV a été également impliquée dans les travaux en lien avec les outils informatiques à développer, que ce soit pour :

- Être en conformité avec les spécifications des bases européennes qui doivent être alimentées notamment par l'Anses-ANMV (en particulier la base de données sur les médicaments vétérinaires et la base de pharmacovigilance) ;
- Adapter les outils internes de gestion et de suivi des différents dossiers à la nouvelle réglementation.

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

- Communication

D'importants efforts sont engagés pour renforcer l'information disponible sur le site internet de l'Agence avec une réforme complète du site de l'Anses et de son portail sur les médicaments vétérinaires. Ce nouveau portail mis en ligne au printemps 2022 a pour vocation de faciliter l'accès de tous aux actualités de l'ANMV comme aux documents disponibles dans les différentes thématiques de l'agence.

F/ Synthèse et conclusion

Dans le cadre des activités de surveillance post AMM, 72 inspections dans des établissements ont été réalisées par l'Anses-ANMV, représentant 620 jours/missions d'inspection.

Les notifications de défauts de qualité, globalement stables ces dernières années, ont donné lieu dans 23 % des cas à des rappels de lots et les contrôles analytiques des médicaments vétérinaires ont révélé 4,8 % de non-conformités.

Les ruptures de stock concernent principalement les vaccins, impactant essentiellement les chiens et chats. Ces ruptures sont la conséquence de la forte croissance du marché (+20 %) liée à l'augmentation des populations canines et félines dans les foyers Français. L'Anses-ANMV est très impliquée dans la gestion de ces ruptures, identifiant des alternatives lorsque cela concerne des médicaments critiques.

En pharmacovigilance, après deux années de baisse, le nombre de déclarations a augmenté de 5 % par rapport à 2020. L'Agence poursuit ses actions de communication auprès des professionnels pour promouvoir la pharmacovigilance des médicaments vétérinaires.

Les principales perspectives 2022 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 mise en œuvre du règlement (UE) n°2019/6 entré en application le 28 janvier 2022 avec notamment l'adaptation de la réglementation nationale et des outils informatiques de l'Anses-ANMV aux bases européennes (bases du médicament et de la pharmacovigilance notamment) et la communication avec la refonte du site internet de l'Anses et du portail sur le médicament vétérinaire.

Ce septième rapport annuel sur les activités de surveillance des médicaments en post-AMM montre que les résultats quantitatifs de cette activité restent 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.

Les chiffres 2021 des activités post AMM

620 jours/missions d'inspection
72 structures inspectées
91 déclarations de défaut de qualité
18 rappels de lot
145 médicaments contrôlés analytiquement
83 ruptures déclarées dont 9 critiques
1718 supports publicitaires déposés
78 demandes de qualification (300 produits)
4420 déclarations d'évènements indésirables

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

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