



anses

Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM

Rapport annuel 2022

Octobre 2023



CONNAÎTRE, ÉVALUER, PROTÉGER

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

Rapport annuel 2022

Agence nationale du médicament vétérinaire

Octobre 2023

Rédaction : Anses-Agence nationale du médicament vétérinaire
Delphine BARBOT, Elisabeth BEGON, Jacques BIETRIX, Flore DEMAY, Franck FOURES, Sylviane
LAURENTIE, 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.

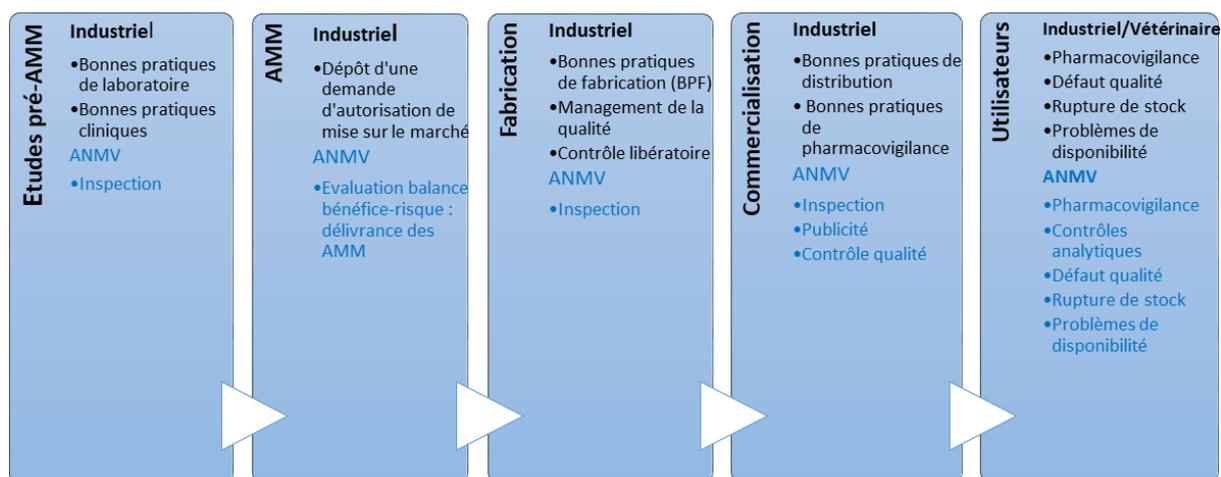
Afin de remplir cette mission, l'Agence intervient à toutes les étapes du cycle des médicaments vétérinaires :

- **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.

Etudes préalables

Évaluation/autorisation

Surveillance



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

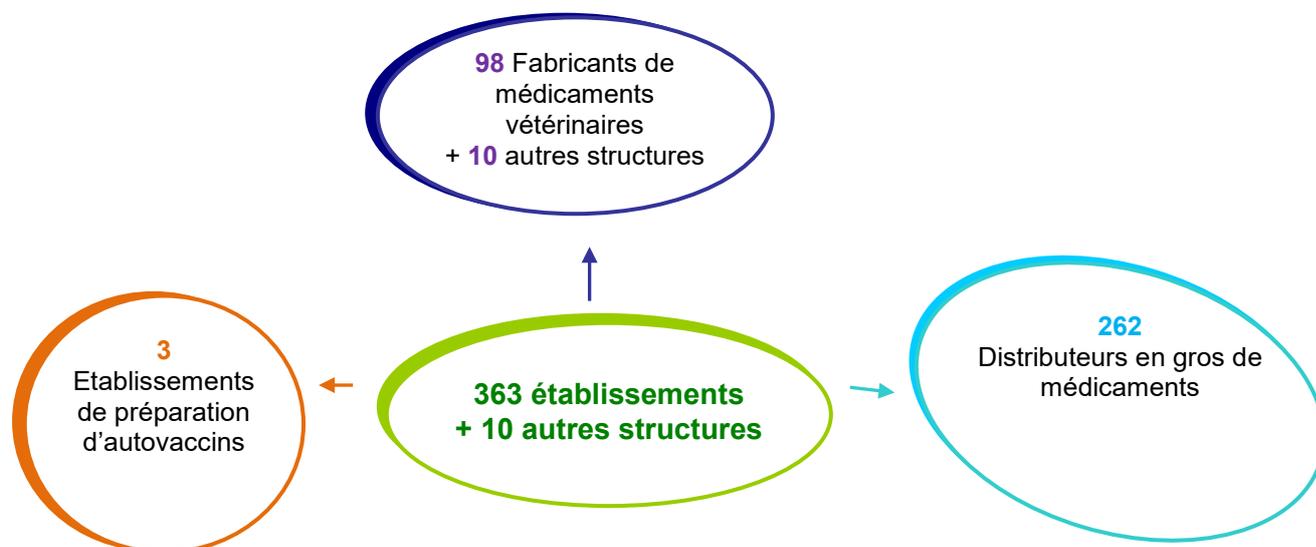
- **l'inspection des établissements pharmaceutiques** et des autres structures vétérinaires relevant du périmètre d'inspection de l'Anses-ANMV afin d'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments développés, fabriqués et distribués sur le territoire national (chapitre B) ;
- **la surveillance 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 2022.

B/ Les activités d'inspection

Au 31 décembre 2022, **363 établissements pharmaceutiques vétérinaires** bénéficiaient d'une autorisation délivrée pour une ou plusieurs activités (fabrication et/ou distribution en gros). Ces chiffres sont stables par rapport aux années précédentes.

Répartition des établissements pharmaceutiques vétérinaires en France relevant de l'inspection en 2022, selon leur activité principale.



En plus de ces établissements autorisés, l'Anses-ANMV exerce également une surveillance et un contrôle sur, d'une part, les titulaires d'autorisation de mise sur le marché, leurs représentants et les structures de sous-traitance de certaines de leur activités (publicité, pharmacovigilance...) et, d'autre part, sur les « structures » intervenant dans les études non cliniques (installations d'essai qui réalisent les essais de sécurité), cliniques (installations et sites impliqués dans les essais cliniques) ou de certaines opérations de fabrication du médicament vétérinaire (sites de radio-stérilisation, laboratoires de contrôle qualité) .

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.

A ces inspections sur le territoire national, il faut ajouter des inspections de fabricants situés en dehors de l'Union européenne et intervenant dans la fabrication de médicaments autorisés en France. En effet, les bonnes pratiques de fabrication en vigueur dans certains pays tiers ne présentant pas un niveau d'exigence équivalent aux normes européennes, il convient de s'assurer que ces fabricants ont quand même bien mis en place les bonnes pratiques de fabrication européennes.

Ces inspections régulières dont la fréquence est déterminée sur la base d'une analyse des risques 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 ainsi que du maintien de leur certification tout au long du cycle du médicament.

Le plan d'inspection annuel est basé sur une analyse des risques qui tient compte notamment 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 donnée. Il tient compte également des ressources disponibles en inspection à l'ANMV (passage de 6 à 5 inspecteurs en 2022).

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 avaient été soit limités (au niveau national), soit totalement arrêtés (au niveau international) sur la période 2020-2021 entraînant un arriéré dans le programme d'inspection de ces deux années qui a été reporté dans le programme 2022. En 2022, si aucune restriction n'était en place pour les déplacements au niveau national, les déplacements au niveau international quant à eux n'ont repris qu'à partir de mai. Ce retour à une situation normale en termes de déplacements a permis d'initier un processus de récupération de l'arriéré.

Au final, 66 % des établissements de la liste 1 (53 sur 80) ont été inspectés et 7 missions ont été réalisées sur la liste 2.

28 missions initialement prévues dans la liste 1 du programme 2022 n'ont pas pu être réalisées dans l'année (34 % de la liste 1) :

- 15 missions concernent des sites qui ont déjà été inspectés par l'ANMV au cours des cinq dernières années ;
- 13 missions concernent des nouveaux sites entrant dans le champ de compétence de l'Anses.

Les motifs associés à cette non réalisation sont divers : arrêts d'activité de l'établissement ou retards de construction, extension de la durée de validité des certificats BPF des pays tiers suite aux restrictions liées à la Covid, attente de textes nationaux...

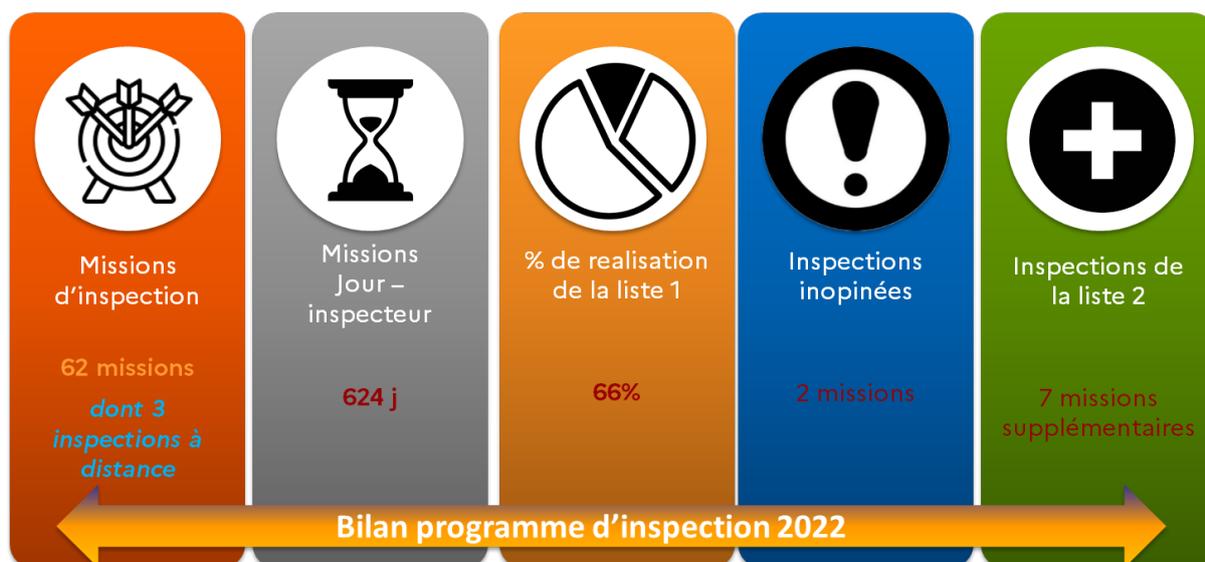
Sur ces 28 missions non réalisées, 22 missions sont reportées sur le programme 2023.

Par ailleurs, le plan annuel d'inspection intègre toujours la possibilité de réaliser si besoin des missions de manière non annoncée. En 2022, sur décision de la direction de l'ANMV, aucune mission non annoncée n'a toutefois été effectuée.

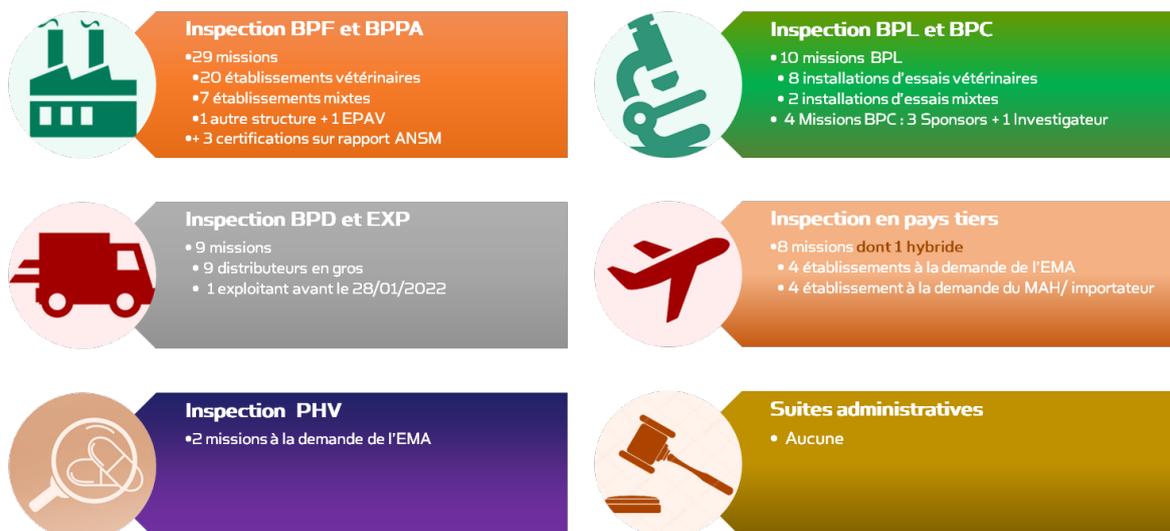
Enfin, deux missions ont été réalisées afin de satisfaire des demandes inopinées en matière d'inspection ou d'enquête urgente à caractère sanitaire.

Par ailleurs, huit inspections GMP d'établissements situés en pays-tiers ont été réalisées, dont 4 à la demande de l'EMA (Agence européenne du médicament).

Chiffres-clés de l'inspection en 2022



Bilan d'activité par domaine d'inspection en 2022

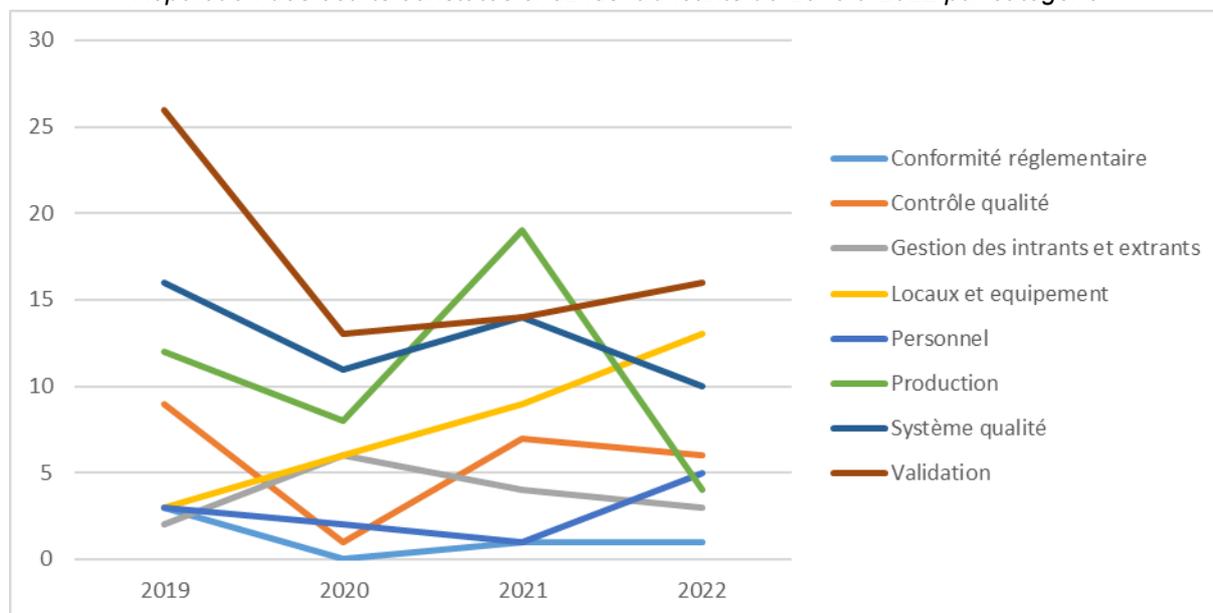


(BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication, BPD : Bonnes Pratiques de Distribution, BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire, BPPA : Bonnes Pratiques de Préparation d'Autovaccins, PhV : pharmacovigilance, EXP : exploitant, MED : mise en demeure)

Le bilan 2022 en matière d'inspection montre :

- Chez les fabricants de médicaments vétérinaires, que les principales thématiques concernées par les écarts restent sensiblement les mêmes. On retrouve 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....).

Répartition des écarts constatés chez les fabricants de 2019 à 2022 par catégorie



- Chez les distributeurs en gros, les 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 2022. Ces inspections ont été réalisées sur la base de la nouvelle réglementation vétérinaire en vigueur depuis le 28 janvier 2022. Bien que peu significatif, un premier bilan montre quelques lacunes dans la constitution du dossier permanent du système de pharmacovigilance (PSMF), du système de management de la qualité et du risque ainsi que dans la communication.

Dans le cadre de la recherche et du développement de médicaments vétérinaires, 28 établissements sont inscrits au programme « Installation d'essai ». Incluses dans le plan d'inspection annuel, **dix inspections** au regard des bonnes pratiques de laboratoire (**BPL**) ont été réalisées en 2022. 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, **quatre inspections** ont été initiées en 2022. La phase pilote devrait s'achever en 2023.

Pour l'ensemble des établissements et structures inspectés par les inspecteurs de l'ANMV en 2022, **aucune mise en demeure n'a été adressée.**

Le plan d'inspection 2022 associé aux flexibilités permises au niveau européen concernant l'extension automatique des certificats BPF, ont 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 2022, le nombre d'établissements, toutes catégories confondues ayant fait l'objet d'une inspection, était de 62 contre 72 en 2021, compte tenu notamment de la réduction des ressources humaines de l'unité inspection de l'ANMV.

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. Elle porte également sur la qualification juridique des produits et le suivi des ruptures.

C1 - Défauts de qualité

En 2022, 60 défauts de qualité ont été enregistrés et évalués. Ce nombre place l'année 2022 nettement en dessous de la fourchette habituelle des déclarations de défauts de qualité qui oscillent entre 80 et 100 par an, avec un nombre de 91 en 2021.

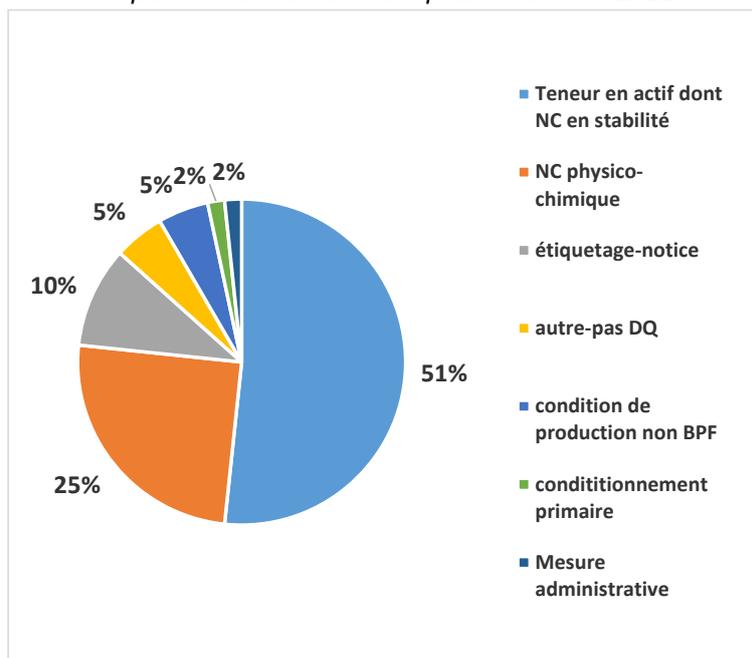
La majorité des déclarations provient toujours des industriels.

Les défauts de qualité ont porté en grande majorité, comme les années précédentes, sur des non-conformités aux spécifications en teneur en principe actif ou autres spécifications physico-chimiques (76 %). Ces non-conformités ont été découvertes majoritairement lors de suivi des études de stabilité des médicaments.

Il est à noter également que la part de ces non-conformités en lien avec les spécifications ne fait que croître depuis cinq ans, passant de moins de 50 % des déclarations en 2018 à plus de 75 % cette année 2022.

La répartition des défauts de qualité est présentée dans la figure ci-après :

Répartition des défauts de qualité suivis en 2022



(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 lots concernés, 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), certains distributeurs ou utilisateurs déterminés ou encore certains lots précis.

Les défauts de qualité déclarés en 2022 représentaient des risques évalués majoritairement comme mineurs et par conséquent seuls 12 % des défauts de qualité déclarés ont conduit à des rappels de lots.

Parmi les **sept rappels de lot de l'année 2022**, un seul a été conduit jusqu'au stade du vétérinaire praticien. Deux ont été limités au niveau fabricant-dépositaire et quatre au niveau de la distribution en gros.

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 que soit couverte également une grande majorité des différentes filières vétérinaires, sur un cycle de dix ans.

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 analytiques) 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 également intégrés au programme de contrôle annuel.

En 2022, **116 lots de médicaments ont été analysés avec 568 analyses réalisées** majoritairement **par le laboratoire de l'ANMV**. Certaines analyses ne peuvent être assurées par celui-ci et sont prises en charge par d'autres laboratoires du réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (réseau OMCL).

Deux médicaments se sont avérés non conformes aux spécifications de l'AMM, soit un taux de non-conformités de 1.8 % (contre 4.8 % en 2021).

Les non-conformités identifiées concernaient des anomalies au niveau de l'étiquetage.

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. **Une nouvelle version de ce guide a été publiée en août 2022.**

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 maladies réglementées, les médicaments contenant des substances anabolisantes, anticatabolisantes ou β -agonistes et enfin les publicités pour tous les médicaments destinés au public.

En 2022, **341 dépôts de publicité ont conduit au contrôle de 991 supports publicitaires**, ce qui correspond à une diminution conséquente de 50 % du nombre de dépôts et d'une diminution de 42 % du nombre de supports par rapport à 2021.

La répartition des supports déposés a également évolué. On constate en 2022 la répartition suivante : 35 % d'autorisations (avec 118 dépôts) et 65 % de déclarations (avec 223 dépôts) alors que la tendance habituellement constatée les années précédentes était de 20 % d'autorisations et 80 % de déclarations. Ces évolutions sont à corréliser avec les éléments suivants :

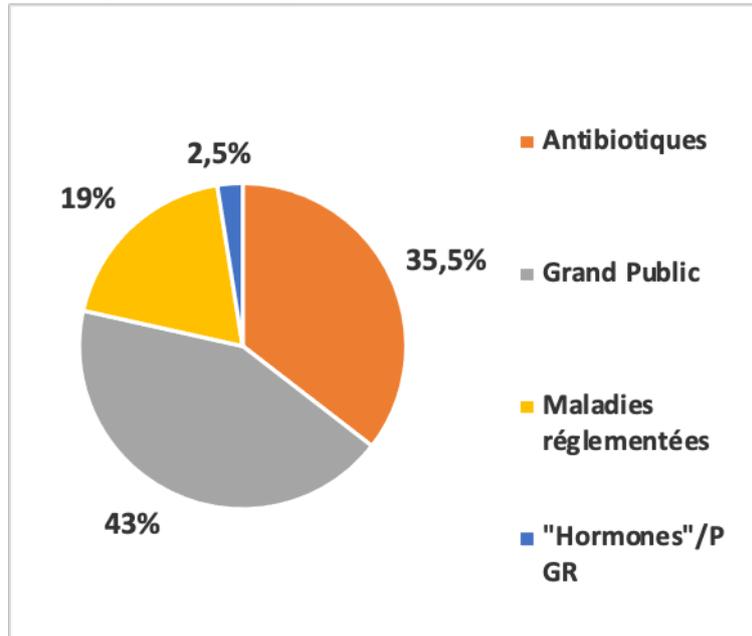
- L'augmentation du champ de l'autorisation du fait des évolutions réglementaires sur les maladies réglementées, qui a augmenté le nombre des dépôts soumis à autorisation ;
- La publication d'un nouveau décret « Taxes » le 28/01/2022 instaurant la mise en place d'une taxe à tous les dépôts (autorisations comme déclarations) alors que les années précédentes seuls les dépôts soumis à autorisations faisaient l'objet d'une taxe.

Aucun refus de publication n'a été notifié en 2022.

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.

¹https://www.anses.fr/fr/system/files/20220808_Guide%20des%20BPP_Anmv_version%20n%C2%B06_v1_ANMV_version%20finale.pdf

Répartition des dépôts soumis à autorisation en 2022



(PGR= Plan de Gestion de Risque)

C4 - Qualification des produits dits « frontières »

A l'occasion de signalements auprès de l'Anses-ANMV ou de demandes d'avis avant commercialisation, 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 de la Pharmacovigilance notamment au travers d'une grille générique d'évaluation.

En 2022, l'ANMV a reçu 77 demandes, un nombre stable par rapport à 2021, **concernant environ 350 produits**, soit 17 % en plus par rapport à 2021. Parmi les signalements, 37 dossiers contenaient un ou plusieurs produits qui ont été qualifiés de médicaments vétérinaires. Ils ont donné lieu à 17 courriels de demandes de mise en conformité et à un **courrier de mise en demeure concernant le produit « Traitement anti-varroa » proposé par le site STOP VARROA**. Ce site propose à la vente un produit relevant de la définition du médicament vétérinaire mais sans autorisation de mise sur le marché et donc sans avoir fait l'objet d'une évaluation de sa qualité, de son innocuité et de son efficacité selon la réglementation européenne. 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.

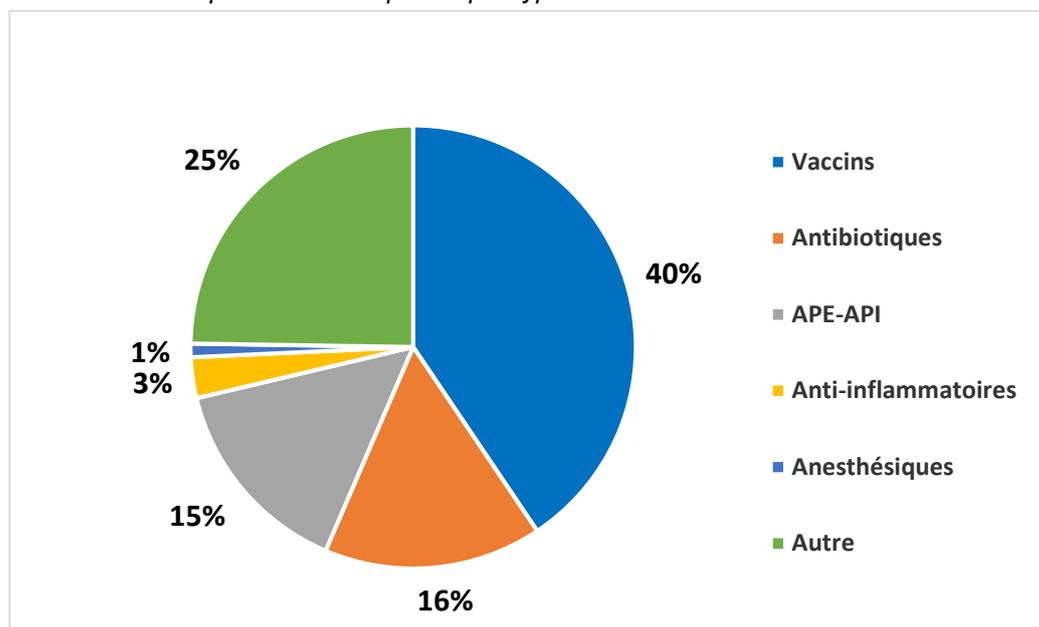
Les autres demandes concernaient des demandes d'avis sur la réglementation applicable avant commercialisation.

C5 - Gestion des ruptures de disponibilité des médicaments vétérinaires

Les industriels commercialisant les médicaments ont **l'obligation réglementaire de déclarer les ruptures d'approvisionnement auprès de l'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 de communiquer sur les ruptures critiques.

En 2022, **101 cas de ruptures ont été déclarés**, un chiffre **en hausse de 40 %** par rapport à 2021.

Répartition des ruptures par types de médicaments en 2022



(APE = antiparasitaire externe ; API = antiparasitaire interne)

Les vaccins sont la principale catégorie de médicaments concernés par des ruptures en 2022. Toutefois, les vaccins représentent le quart du marché du médicament vétérinaire en volumes d'achat, toutes espèces animales confondues. Si les vaccins pour chiens et chats étaient les principaux concernés par des ruptures en 2021, en 2022, les ruptures concernent l'ensemble des espèces animales. L'espèce équine est proportionnellement aussi très concernée en 2022, du fait de ruptures en cascade concernant les vaccins contre la grippe, associés ou non au tétanos.

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 2022, 24 nouvelles ruptures critiques ont été signalées sur le site internet de l'Anses contre 6 en 2021.

La recherche d'éventuelles solutions alternatives est systématiquement engagée. En 2022, des solutions palliatives ont été trouvées dans 16 cas : 7 grâce à la libération de lots particuliers (lots pour lesquels les spécifications ne sont pas totalement en adéquation avec le dossier d'autorisation), 7 avec une importation ou une Autorisation Temporaire d'Utilisation accordée par l'ANMV et les 2 dernières grâce à une prolongation de durée de vie d'un lot ou une procédure de modification d'AMM accélérée. La mise en place de ces solutions permet d'éviter un risque pour la santé humaine, la santé ou le bien-être des animaux avec des critères de sécurité minimum.

L'Unité de Surveillance du Marché et de la Pharmacovigilance a :

- poursuivi sa participation au groupe de travail piloté par l'EMA sur les ruptures et indisponibilités de médicaments, qui se réunit sur un rythme mensuel ;

- continué à alimenter le réseau des points de contacts entre agences de l'UE (SPOC) en vue de l'information et de la coordination des actions entre autorités sur les ruptures les plus importantes (recherche de solutions alternatives de médicaments et lots disponibles dans d'autres pays...).

D/ Pharmacovigilance

D1 - Bilan 2022

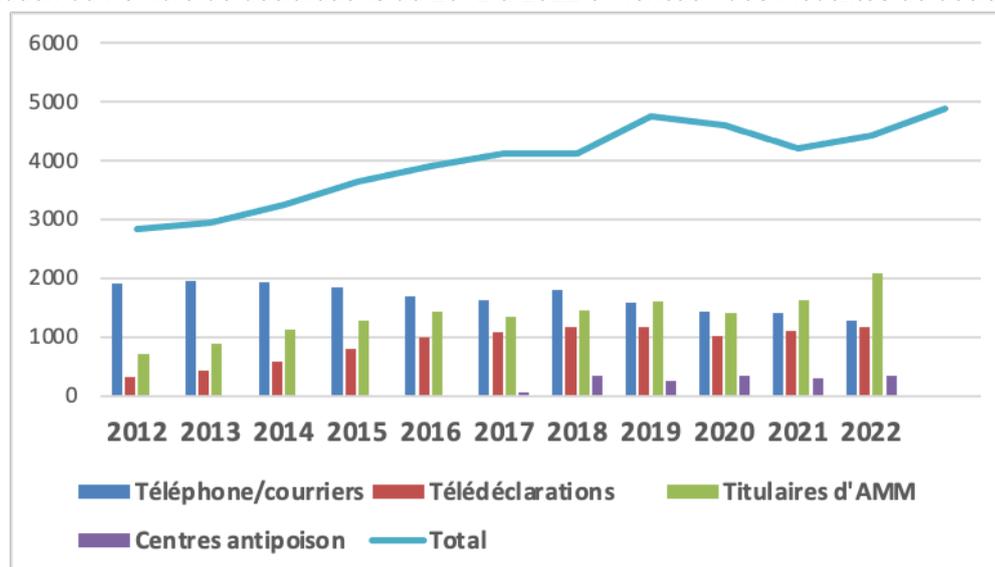
- Évolution du nombre total de déclarations d'évènements indésirables

4887 déclarations de pharmacovigilance ont été rapportées à l'Anses en 2022, ce qui représente une augmentation de 10 % du nombre total de déclarations par rapport à 2021.

Cette nette augmentation ne correspond pas à une réelle augmentation des déclarations en provenance du terrain mais à un changement dans les modalités de transmission à l'ANMV des cas reçus par les titulaires d'AMM : jusqu'en fin septembre 2022, seuls les cas reçus par les titulaires ayant été classés comme graves étaient enregistrés par l'ANMV, tandis que **depuis octobre 2022, tous les cas, graves comme non graves, reçus par les titulaires, sont enregistrés par l'ANMV** dans la base nationale de pharmacovigilance vétérinaire. Ainsi, si l'on retire du total de 4887 déclarations, les 505 cas non graves des titulaires enregistrés depuis octobre 2022 pour obtenir un nombre comparable à celui de 2021, il n'y a en fait pas d'augmentation du nombre total de déclarations d'évènements indésirables en 2022 par rapport à 2021 (légère diminution de -0,85%).

Ces 4887 déclarations enregistrées en 2022 correspondent aux évènements indésirables survenus chez l'animal ou chez l'Homme suite à l'utilisation d'un médicament vétérinaire ainsi qu'aux effets indésirables survenus chez l'animal à la suite de l'administration d'un médicament à usage humain (hors ingestions accidentelles).

Évolution du nombre de déclarations de 2012 à 2022 en fonction des modalités de déclaration



Centres antipoison : cas chez l'Homme transmis à l'ANMV par les centres antipoison; titulaires d'AMM : déclaration auprès du titulaire de l'AMM.

Sur les 4887 déclarations reçues, 4510 sont des déclarations chez l'animal et 377, chez l'Homme. Les déclarations chez l'Homme proviennent majoritairement (91 %) des centres anti-poisons. Concernant les déclarations chez l'animal transmises directement à l'ANMV et au CPVL², les vétérinaires restent les principaux déclarants (90 %).

La répartition des déclarations par type d'évènement indésirable rapporté fait apparaître, comme les années précédentes, une très grande majorité de déclarations qui concernent des effets indésirables au sens strict du terme chez l'animal (72 % du nombre total).

Types d'évènements indésirables déclarés en 2022

Type d'évènement	Nombre	%
Effets indésirables chez l'animal	3529	72
Manques d'efficacité	959	20
Problèmes de résidus	22	0,5
Problèmes environnementaux	0	0
Transmission agents infectieux	0	0
Effets indésirables chez l'Homme	377	7,5
Total	4887	100

Le nombre de déclarations de suspicion de manque d'efficacité atteint les 20 % alors qu'il était toujours resté en-dessous des 15 % jusqu'ici. Il ne s'agit *a priori* pas d'une réelle augmentation des constats de manque d'efficacité sur le terrain. En effet plusieurs facteurs ponctuels expliquent ces chiffres plus élevés en 2022 : 56 cas sont issus d'études de la filière apicole sur l'efficacité des médicaments contre la varroase et 49 cas sont issus d'une étude terrain sur l'efficacité de l'éprinomectine chez les ovins. De plus, le biais évoqué plus haut, lié à l'enregistrement dans la base de données de l'ANMV des cas non graves reçus par les titulaires à partir d'octobre 2022, explique aussi cette augmentation puisque 207 cas de manque d'efficacité classés comme non graves ont été incorporés en 2022 dans la base de données.

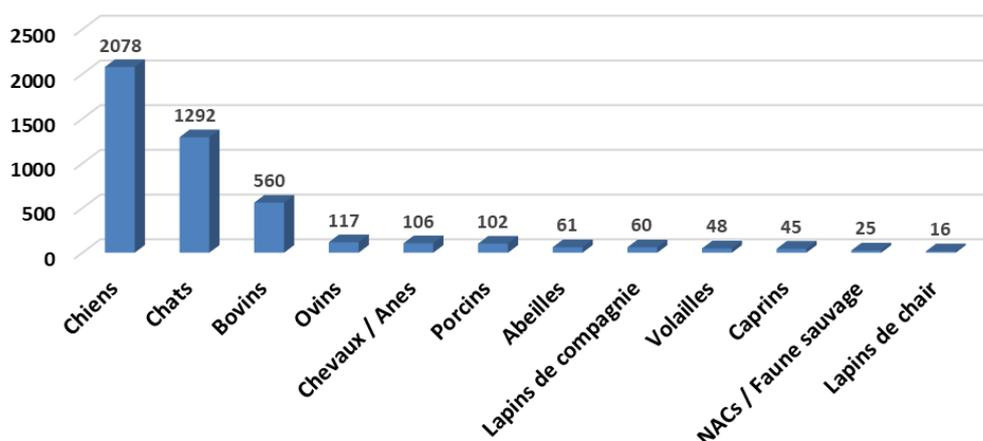
Quelques déclarations relatives à des suspicions de résidus de médicaments vétérinaires dans le lait ont été déclarées. Elles concernent des échantillons de lait déclarés « positifs » aux inhibiteurs par la méthode officielle de dépistage des résidus d'antibiotiques dans le lait. Toutefois, dans ces cas, aucune quantification ni identification de la ou des molécules incriminées n'était disponible ce qui ne permet pas d'évaluer le lien de causalité.

- Les déclarations par espèce et par classe thérapeutique

Une déclaration pouvant concerner plusieurs médicaments, un total de 5906 médicaments a été impliqué dans les 4887 déclarations. Les carnivores domestiques représentent toujours, comme les années précédentes, plus de 80 % des déclarations impliquant des animaux.

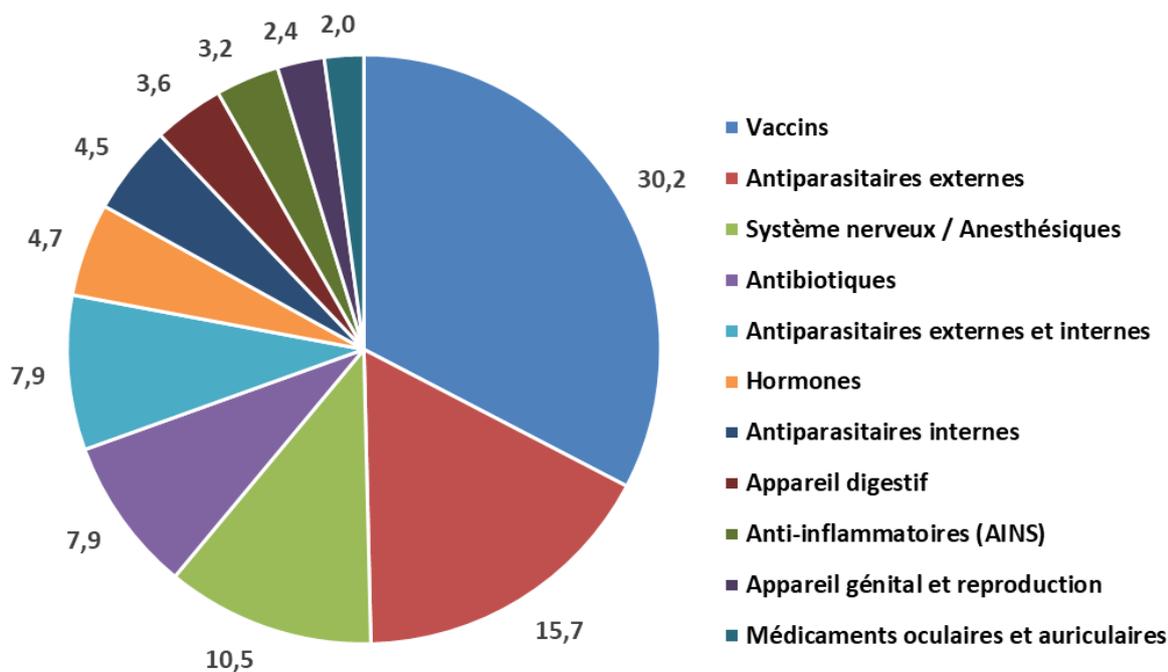
² Voir glossaire.

Répartition des déclarations par espèce affectée en 2022



Chez la plupart des espèces, les vaccins demeurent les principaux produits incriminés dans un événement indésirable. Ils sont également la principale classe thérapeutique commercialisée, et représentent un quart du marché du médicament vétérinaire en volumes d'achat, toutes espèces animales confondues. 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. D'autre part, chez les ovins, les antiparasitaires externes et internes détrônent les vaccins cette année du fait d'une série de déclarations provenant d'une étude sur l'efficacité de l'éprinomectine chez le mouton.

Répartition des déclarations en pourcentage en fonction des classes thérapeutiques citées - 2022 (seules sont représentées les classes thérapeutiques citées dans plus de 2% des déclarations)



Répartition des déclarations par classe thérapeutique et par espèces en 2022

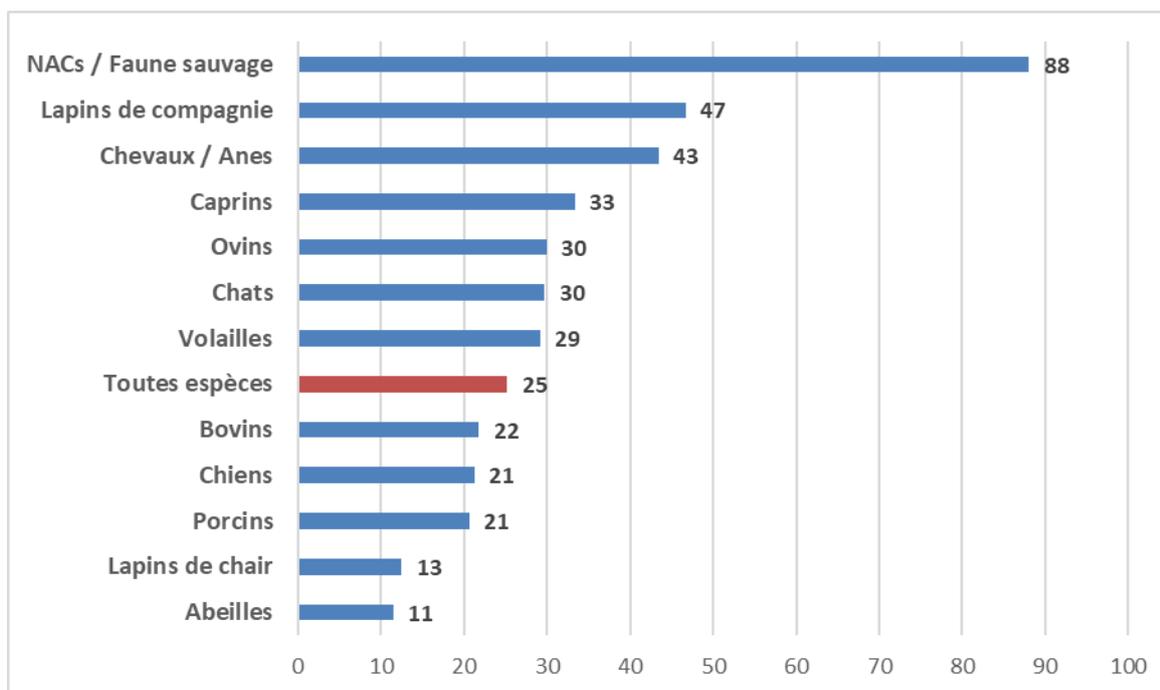
	Chiens	Chats	Bovins	Chevaux / Anes	Ovins	Porcins	Lapins de compagnie	Abeilles	Volailles	Caprins	NACs / Faune sauvage	Lapins de chair	Total général
Vaccins	832	270	387	40	49	98	38	0	50	13	1	8	1786
Antiparasitaires externes	506	332	10	0	0	1	13	61	2	0	1	0	926
Système nerveux / Anesthésiques	347	190	23	31	1	5	16	0	0	3	5	0	621
Hormones	148	100	14	7	0	7	0	0	0	0	3	0	279
Antibiotiques	116	63	223	35	5	5	5	0	3	4	4	1	464
Antiparasitaires externes et internes	105	232	32	8	67	0	4	0	0	16	0	0	464
Antiparasitaires internes	98	81	37	6	10	3	2	0	5	15	10	0	267
Appareil génital et reproduction	98	15	21	1	0	4	0	0	0	0	1	0	140
Anti-inflammatoires (AINS)	96	31	35	18	0	5	0	0	0	1	4	0	190
Appareil digestif	95	61	46	4	4	1	0	0	0	0	0	0	211
Médicaments oculaires et auriculaires	78	38	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	117
Appareil cardiovasculaire et circulatoire	54	38	12	1	0	0	0	0	0	0	0	0	105
Dermatologie	45	15	0	1	0	0	3	0	0	0	0	0	64
Antinéoplasiques et agents immunomodulants	22	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	38
Sang et organes hématopoïétiques	4	3	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	13
Système respiratoire	3	2	3	5	0	0	0	0	0	0	0	0	13
Autres	134	62	0	9	0	0	3	0	0	0	0	0	208
Total général	2781	1549	847	168	136	129	85	61	60	52	29	9	5906

* 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 cette année encore un quart des déclarations. C'est sans surprise dans les espèces dites « mineures » que la proportion de déclarations après usage hors AMM est la plus élevée (à l'exception des abeilles et du lapin de chair), en raison du recours à des médicaments autorisés dans d'autres espèces cibles. En outre chez le lapin de compagnie, des cas sont toujours rapportés suite à l'administration par erreur de médicaments à base de fipronil, contre-indiqués dans cette espèce. Chez les ovins, les cas sont dominés par des manques d'efficacité déclarés après administration d'un pour-on d'éprinomectine par voie orale. Chez le chat, ce sont les intoxications à la perméthrine, l'administration orale de pipettes et le surdosage en milbémycine oxime/praziquantel que l'on retrouve le plus dans les déclarations hors AMM. Chez le chien, ce sont les surdosages qui prédominent (en antiépileptiques, antibiotiques, antiparasitaires) suivis des ingestions accidentelles (de colliers, médicaments pour chevaux).

Pourcentage de déclarations relatant une utilisation hors AMM, par espèce, en 2022



- 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 53 médicaments en 2022 contre 71 en 2021. 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'ANMV publiée sur le site de l'Anses, et pour laquelle il est possible de s'abonner sur www.anses.fr/fr.

Pour les AMM centralisées, les recommandations de mise à jour des RCP sont disponibles sur le site de l'EMA³.

D2 - Communication en pharmacovigilance vétérinaire

Dans le cadre de la promotion de la pharmacovigilance, l'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 www.anses.fr/fr, la lettre d'information numérique du Conseil National de l'Ordre des Vétérinaires, la presse professionnelle et les congrès. De plus, afin de faciliter la télédéclaration, une vidéo de présentation a également été mise en ligne⁴.

De plus, l'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 2022, on peut citer un bilan des effets indésirables déclarés chez l'Homme suite à une exposition à des médicaments vétérinaires (La Semaine Vétérinaire n°1965, 11 novembre 2022). Un autre bilan a concerné les cas groupés d'hypersensibilité chez des bovins après injection de divers antibiotiques (La Dépêche Vétérinaire n°1606, juillet 2022). Deux articles ont également été publiés dans la presse professionnelle pharmacienne pour rappeler certaines précautions concernant les traitements antiparasitaires externes des animaux de compagnie (Le Moniteur des Pharmacies n°3429, juillet 2022), ainsi que les effets indésirables de topiques hormonaux humains sur les animaux de compagnie (Le Moniteur des Pharmacies n° 3402, janvier 2022).

Suite à la mise en œuvre de nouvelles mesures de gestion du risque concernant les contraceptifs oraux destinés aux carnivores domestiques, un communiqué grand public a également été publié sur le site de l'Anses, ainsi que deux articles dans la presse professionnelle vétérinaire et pharmacienne.

Deux communications ont par ailleurs relayé au niveau national des signaux de pharmacovigilance détectés au niveau européen. La première alertait sur une augmentation de fréquence des réactions d'hypersensibilité chez les bovins après vaccination par Hiprabovis IBR Marker Live (signal détecté par l'agence Belge) et la seconde relayait une information sur les risques des médicaments à base de flunixin méglumine pour les oiseaux charognards (La Dépêche Vétérinaire n°1628, octobre 2022).

³https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/pharmacovigilance-related-regulatory-recommendations-centrally-authorized-veterinary-medicinal_en-0.pdf

⁴ <https://www.youtube.com/watch?v=QcnSnoOCskE&feature=youtu.be>.

Dans le cadre des bonnes pratiques de déclaration, l'ANMV a poursuivi ses actions de sensibilisation ciblées sur une filière, avec la mise en ligne de recommandations pour déclarer des suspicions de manques d'efficacité contre *Varroa destructor* en apiculture⁵ ainsi que la publication d'un article dans la presse dans le Bulletin des GTV de novembre sur des bonnes pratiques d'utilisation des médicaments contre *Varroa destructor*.

En 2022, deux nouveaux supports de communication ont été produits à destination du grand public ; une vidéo diffusant des messages de prévention des risques liés aux antiparasitaires externes pour animaux de compagnie a été conçue et mise à disposition des pharmacies et une infographie rappelant les bonnes pratiques d'utilisation et de conservation des médicaments vétérinaires a été mise à disposition sur le site de l'Anses.

L'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.

D'autre part, la liste des articles publiés par l'ANMV en 2022 est disponible sur la page Médicament vétérinaire du site de l'Anses⁶ et est rappelée en annexe.

- Participation à des congrès

L'Anses-ANMV évoque régulièrement la pharmacovigilance vétérinaire lors de ses participations aux événements professionnels comme les Journées Nationales des Groupements Techniques Vétérinaires (GTV) et les congrès annuels de l'Association Française des Vétérinaires pour Animaux de Compagnie (AFVAC) et de l'Association Vétérinaire Equine Française (AVEF).

En 2022, l'agence a notamment présenté au congrès national de l'AFVAC une synthèse sur les effets indésirables chez l'Homme des médicaments vétérinaires, leurs circonstances de survenue et leur prévention et un bilan des effets indésirables des anticorps monoclonaux. A l'AVEF, deux posters ont été présentés, l'un sur la pharmacovigilance des nouvelles thérapies cellulaires et l'autre sur les échecs de vaccination contre la grippe équine à partir des données du RESPE (Réseau d'épidémiosurveillance en pathologie équine). La pharmacovigilance a été présentée à la filière lors de la Matinée veaux Alterbiotique du réseau Cristal et un bilan des cas groupés d'hypersensibilité chez des bovins après injection de divers antibiotiques a été exposé à la journée bretonne des GTV. Enfin, aux journées nationales des GTV, une présentation a été faite sur les manques d'efficacité des médicaments destinés aux abeilles et comment les déclarer.

- 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 2022 et début 2023 un stage a été réalisé, en collaboration avec l'ENVV sur le sujet des effets indésirables des vaccins contre la leptospirose chez le chien. Les résultats de ce travail seront présentés lors du congrès de l'AFVAC en 2023.

⁵<https://www.anses.fr/fr/system/files/Comment%20de%CC%81clarer%20un%20manque%20d%27efficacite%CC%81%20varroa%20ANMV%20VDef.pdf>

⁶<https://www.anses.fr/fr/system/files/Internet%20recap%20com%20ANMV%202022.pdf>

E/ Perspectives 2023

Suite à l'entrée en application, le 28 janvier 2022, du règlement (UE) n°2019/6 relatif aux médicaments vétérinaires, la réglementation nationale doit être revue en conséquence. Si l'ordonnance du 23 mars 2022 a fixé le cadre législatif, plusieurs décrets, arrêtés et décisions sont à revoir et/ou à créer.

Parmi les évolutions concernant notamment le post AMM, on peut citer l'augmentation du périmètre d'inspection avec le contrôle de l'ensemble des acteurs soumis à des obligations au titre du règlement même s'ils ne sont pas soumis à une autorisation en tant qu'établissement pharmaceutique (titulaires d'AMM, représentants de la mise sur le marché...), le prochain encadrement de l'enregistrement de médicaments homéopathiques ou destinés aux nouveaux animaux de compagnie, de la vente en ligne de médicaments vétérinaires sans ordonnance, dans des conditions qui seront fixées par décrets.

En parallèle, les agents de l'ANMV poursuivent leur implication dans les travaux en cours au niveau européen, avec en particulier la mise en place des procédures de détection de signal et la révision des bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires.

Enfin, compte tenu des diverses évolutions du cadre réglementaire applicable au médicament vétérinaire, l'ANMV doit également procéder à des évolutions des procédures, de méthodologie et outils informatiques à partir de 2022.

F/ Synthèse et conclusion

Dans le cadre des activités de surveillance post AMM, 62 inspections dans des établissements ont été réalisées par l'ANMV, représentant 624 jours/missions d'inspection.

Les notifications de défauts de qualité, globalement stables ces dernières années, ont donné lieu à peu de rappels de lots (7) et les contrôles analytiques des médicaments vétérinaires ont révélé 1,8 % de non-conformités.

En pharmacovigilance, les 10 % d'augmentation du nombre total de déclarations enregistrées sont plus liés à une évolution de méthodologie qu'à une réelle augmentation du nombre de cas déclarés. L'Agence poursuit ses actions de communication auprès des professionnels pour promouvoir la pharmacovigilance des médicaments vétérinaires.

Les ruptures de stock concernent principalement les vaccins, impactant cette année la plupart des espèces. Ces ruptures sont la conséquence de plusieurs facteurs, une augmentation des besoins, des problèmes d'approvisionnement et/ou de production. L'ANMV est très impliquée dans la gestion de ces ruptures, identifiant des alternatives lorsque cela concerne des médicaments critiques. Concernant cette problématique de manque de disponibilité, il conviendra de suivre les recommandations issues du projet PARS, projet cofinancé par l'Union européenne qui vise une approche « Une seule santé - One

Les chiffres 2022 des activités post AMM

624 jours/missions d'inspection
62 structures inspectées
60 déclarations de défaut de qualité
7 rappels de lot
116 médicaments contrôlés analytiquement
101 ruptures déclarées dont 24 critiques
991 supports publicitaires déposés
77 demandes de qualification (350 produits)
4887 déclarations d'évènements indésirables

Health » en santé humaine, santé animale et environnement. L'objectif du projet est d'identifier et mettre en œuvre en France des mesures pilotes pour s'attaquer aux causes profondes du problème de pénurie et de manque de disponibilité, pour les antibiotiques dont le brevet est tombé dans le domaine public utilisés en médecine humaine et vétérinaire, tout en protégeant l'environnement et en tenant compte des contextes réglementaires européen et national⁷.

La principale perspective 2023 dans le domaine de la surveillance des médicaments vétérinaires s'inscrit dans le programme général d'activités de l'Anses-ANMV et concerne la poursuite de 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).

Enfin, il convient de rappeler qu'en termes de transparence, de nombreuses données sur les médicaments vétérinaires sont maintenant disponibles sur le site de l'EMA. Ces données, alimentées par les différentes autorités nationales, permettent d'accéder à des informations sur l'ensemble des pays européens :

- Médicaments autorisés (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/fr>)
- Etablissements de fabrication et de distribution en gros (<http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/logonGeneralPublic.do>)
- Déclarations de pharmacovigilance (<https://www.adrreports.eu/vet/fr/index.html>)
- Signaux en pharmacovigilance et surveillance annuelle (<https://iris.ema.europa.eu/signalpd>)

Ce huitième 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. Des modifications et ajustements utiles du périmètre des activités de post-AMM présentées dans le présent rapport sont envisagées sous l'impulsion de la modernisation de l'encadrement de la législation et des outils européens associés.

⁷ <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques/article/la-france-s-engage-pour-la-disponibilite-des-antibiotiques#Le-Programme-d-appui-a-la-reforme-structurelle-devenu-Instrument-d-appui-nbsp>

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

ANNEXE : les informations publiées sur anses.fr en 2022

Pharmacovigilance - Alertes et communiqués

- Cas groupés de réaction d'hypersensibilité de type 1 chez des bovins suite à l'administration d'antibiotiques : point sur la situation en décembre 2021
- Cas de pancytopenie néonatale bovine : penser aux traitements administrés à la mère
- Les traitements hormonaux en application cutanée chez l'Homme peuvent conduire à des effets indésirables chez l'animal de compagnie
- HIPRABOVIS IBR MARKER LIVE - augmentation de l'incidence des réactions de type anaphylactique chez les bovins
- Vermifugation du chien, attention à certaines particularités raciales
- Pilules contraceptives pour chattes et chiennes : des médicaments qui doivent être prescrits par un vétérinaire
- Usage des anesthésiques alpha2-agonistes chez le spitz nain : pas de contre-indication particulière chez les chiens en bonne santé
- Des vaccins vivants atténués et administrés par voie intra-nasale chez les chiens: rappel des précautions d'emploi pour éviter toute contamination humaine
- Prascend pour chevaux : alerte sur des cas d'ingestion humaine accidentelle

Pharmacovigilance - Études et bilans

- Traitement des dermatites allergiques et effets indésirables : bilan rétrospectif sur 5 ans

Pharmacovigilance - Cas cliniques

- Surdité chez un chien traité avec une pommade auriculaire à base de néomycine : quel est votre avis ?
- Ulcère duodénal perforant et péritonite chez un chien suite à l'administration de méloxicam : quel est votre avis ?
- Prurit et modifications comportementales chez des chats suite à la prise de lotilaner : quel est votre avis ?
- Défaut d'efficacité lors d'avortement provoqué : trop de précautions valent mieux que pas assez...
- Mortalité et nécrose auriculaire suite à un traitement à base de lévamisole chez des porcelets : quel est votre avis ?
- Décès et avortements de brebis suite à un traitement à base de moxidectine : quel est votre avis ?
- Sédation prolongée suite à l'induction de vomissements chez un chat : quel est votre avis ?
- Manque d'efficacité d'un vaccin contre des agents de la bronchopneumonie infectieuse enzootique (BPIE) chez des veaux : quel est votre avis ?
- Imidocarbe et tachycardie, tachypnée, mydriase : quel est votre avis ?

Antibiotiques / Antibiorésistance

- Fondements de l'expression des doses en Unité Internationale pour certains antibiotiques obtenus par biosynthèse (Comité de suivi des médicaments vétérinaires)
- Pour limiter l'exposition de l'environnement aux antibiotiques lors de traitements en médecine vétérinaire (Comité de suivi des médicaments vétérinaires)
- Environmental contamination in a high-income country (France) by antibiotics, antibiotic-resistant bacteria, and antibiotic resistance genes: Status and possible causes
- From OIE standards to responsible and prudent use of antimicrobials: supporting stewardship for the use of antimicrobial agents in animals



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