



## **Rapport sur les produits biologiques de diagnostic et de prévention**

---

**Coordonnateur de rédaction**

Anne-Marie Hattenberger

Le groupe de travail sur les produits biologiques de diagnostic et de prévention s'est réuni sept fois en séance plénière (les 21 septembre, 30 novembre, 3 février, 31 mars, 5 mai, 30 juin 2004 et le 26 janvier 2005).

Le rapport du groupe de travail a été présenté au Comité d'experts spécialisé « Santé animale » et a été validé le 12 avril 2005.

### **Produits biologiques de diagnostic et de prévention : opportunité de garantir la disponibilité de certains produits biologiques critiques à usage diagnostic ou de prévention vaccinale en santé animale**

<b>1 Caractéristiques administratives du dossier</b> .....	7
<b>2 Examen de la question posée</b> .....	7
<b>3 Contexte de la demande d'avis et indication des limites du champ de l'expertise</b> .....	8
<b>4 Méthode d'expertise</b> .....	8
<b>5 Analyse de l'objet à expertiser suivant la méthode d'expertise décrite</b> .....	8
<b>5.1 Historique de l'autosaisine</b> .....	8
<b>5.2 Exemples choisis afin d'éclairer différents aspects de la problématique</b> .....	9
<b>5.2.1 Brucelline et tuberculines (diagnostic <i>in vivo</i>)</b> .....	9
5.2.1.1 Cadre général.....	9
5.2.1.2 La problématique de la disponibilité en 2003 et 2004.....	9
5.2.1.3 Situation fin 2004.....	10
5.2.1.4 Questions soulevées.....	10
<b>5.2.2 Bluetongue (vaccins)</b> .....	10
5.2.2.1 Situation.....	10
5.2.2.2 Questions soulevées.....	11
<b>5.2.3 Vaccins utilisés en faible volume</b> .....	11
5.2.3.1 Situation.....	11
5.2.3.2 Questions soulevées.....	12
<b>5.2.4 Diagnostic <i>in vitro</i></b> .....	12
5.2.4.1 Absence des outils de diagnostic <i>in vitro</i> : botulisme.....	12
5.2.4.2 Evolution rapide des exigences concernant les outils de diagnostic et de surveillance : grippe aviaire, brucellose bovine.....	13
5.2.4.3 Caractérisation des performances des outils de diagnostic <i>in vitro</i> : recherche de salmonelles par isolement sur milieux de culture.....	14
5.2.4.4 Disponibilité d'un réactif de biologie médicale exploité en biologie vétérinaire : fixation du complément .....	14
5.2.4.5 Questions soulevées.....	14
<b>5.3 Eléments de contexte et contraintes</b> .....	14
<b>5.3.1 Problématiques de type vaccin et diagnostic <i>in vivo</i></b> .....	14
5.3.1.1 Situation mondiale.....	14
5.3.1.2 Positionnement des acteurs en France et en Europe.....	15
5.3.1.3 Situation des produits existants et réglementations actuelles.....	15
<b>5.3.2 Problématique du diagnostic <i>in vitro</i></b> .....	17
5.3.2.1 Produits.....	17
5.3.2.2 Méthodes.....	17

<b>5.4 Typologie de la disponibilité des produits biologiques de diagnostic et de prévention.....</b>	<b>17</b>
<b>5.4.1 Les composantes de la disponibilité effective (DE).....</b>	<b>17</b>
<b>5.4.2 Typologie.....</b>	<b>18</b>
<b>5.5 Pistes de réflexion en ce qui concerne les solutions.....</b>	<b>20</b>
<b>5.5.1 Solutions pour les médicaments immunologiques (vaccins et diagnostic <i>in vivo</i>).....</b>	<b>20</b>
5.5.1.1 Le concept « Minor use – minor species » (MUMS).....	20
5.5.1.2 Application de la « cascade ».....	21
5.5.1.3 Autorisation de vente aux professionnels-Autorisation temporaire d'utilisation (ATVAP/ATU).....	22
5.5.1.4 Autovaccins.....	22
5.5.1.5 Promotion effective de la reconnaissance mutuelle entre pays membres de l'UE.....	23
5.5.1.6 Efforts spécifiques et nouveaux.....	23
<b>5.5.2 Solutions pour les tests de diagnostic <i>in vitro</i>.....</b>	<b>24</b>
5.5.2.1 Connaissance de l'existence de produits diagnostiques critiques.....	24
5.5.2.2 Incitation à la recherche et au développement (R et D) et à la production de produits critiques non disponibles.....	24
5.5.2.3 Garantie par contrat, le cas échéant, du taux minimum d'utilisation pour certains réactifs existants et dont le taux d'utilisation décroît inéluctablement en fonction des progrès de la lutte.....	24
5.5.2.4 Caractérisation des performances des produits de diagnostic <i>in vitro</i> existants.....	24
5.5.2.5 Particularités de la mise en œuvre du diagnostic <i>in vitro</i> .....	25
5.5.2.6 Action à porter au niveau européen.....	25
<b>5.5.3 Récapitulatif des solutions pour les médicaments vétérinaires immunologiques (MVI) et les réactifs de diagnostic <i>in vitro</i> (IVD).....</b>	<b>25</b>
5.6 Relevé non exhaustif de situations potentiellement critiques (exemples en vue d'aide méthodologique).....	27
5.6.1 Méthodologie d'approche de la criticité.....	27
5.6.2 Tableaux types relevant quelques affections/maladies concernées, retenues en raison de leur actualité et de leur gravité.....	27
<b><u>6 Conclusions</u>.....</b>	<b>30</b>
<b><u>7 Recommandations</u>.....</b>	<b>31</b>
<b><u>8 Annexes (références bibliographiques, sources, etc.)</u>.....</b>	<b>31</b>

AFNOR :	Association française de normalisation
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
ATU :	Autorisation temporaire d'utilisation
ATVAP :	Autorisation temporaire de vente aux professionnels
CES SA	Comité d'experts spécialisé « Santé animale »
COHS :	Contrôle officiel hygiénique et sanitaire
CVMP :	Comité permanent des médicaments vétérinaires
DE :	Disponibilité effective d'un produit biologique
DGAI :	Direction générale de l'alimentation
EEC :	European economic committee
EILA :	Essai interlaboratoire d'aptitude
ELISA :	Enzym-linked immunosorbent assays
EMR :	Etat membre de référence
EXI :	Existence d'un produit biologique
GTPAH :	Global technology Platform for animal Health
IHA :	Inhibition de l'hémagglutination
IVD :	Réactif de diagnostic in vitro ( <i>in vitro</i> diagnostic)
LNR :	Laboratoire national de référence
MADO :	Maladie animale à déclaration obligatoire
MARC :	Maladie animale réputée contagieuse
MUMS :	Minor use-minor species
MVI :	Médicament vétérinaire immunologique
OBJ :	Compatibilité du produit avec les objectifs d'utilisation
OIE :	Organisation mondiale de la santé animale (ex : Office international des épizooties)
PCR :	Polymerase Chain Reaction
RECO :	Reconnaissance officielle d'un produit biologique
RCP :	Résumé des caractéristiques du produit
R et D :	Recherche et développement
RT :	Ring test
UE :	Union européenne

## Décision n°2004-01-027

### relative au groupe de travail « Produits biologiques de diagnostic et de prévention »

Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments,

Vu le code de la santé publique, et notamment ses articles L.1323-4 et R.1323-22 ;

Vu l'arrêté du 23 août 2000 relatif aux comités d'experts spécialisés placés auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments ;

Vu l'arrêté du 4 juillet 2001 portant nomination au comité d'experts spécialisé « encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles » placé auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments ;

Vu la décision du 17 juillet 2003 établissant une liste d'experts auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments ;

Vu l'arrêté du 3 septembre 2003 portant nomination aux comités d'experts spécialisés placés auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments ;

Vu l'arrêté du 15 octobre 2003 modifiant l'arrêté du 3 septembre 2003 portant nomination aux comités d'experts spécialisés placés auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments ;

Vu le règlement intérieur de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments,

#### DECIDE :

**Article premier.** Il est créé sur proposition du comité d'experts spécialisé « Santé animale » lors de la réunion du 10 décembre 2003, un groupe de travail dénommé « Produits biologiques de diagnostic et de prévention » chargé d'étudier les moyens pour l'Etat de garantir la disponibilité des produits biologiques et plus particulièrement des réactifs de diagnostic et des vaccins, entrant dans le cadre de programmes officiels de prévention (surveillance), de contrôle ou d'éradication en santé animale.

**Article 2.** Le groupe de travail mentionné à l'article premier est composé des membres suivants:

- Membres du comité d'experts spécialisé « Santé animale »

M. Bruno Garin-Bastuji Afssa LERPAZ

Mme Arlette Laval ENVN

M. Luc Miéli LDA 22

M. Jacques Poirier LVD 36

M. Marc Savey Afssa DG

M. Stéphan Zientara Afssa LERPAZ

- Autres experts :

M. Jean-Claude Rouby ANMV

**Article 3.** M. Luc MIELI est nommé président du groupe de travail mentionné à l'article premier

**Article 4.** Les conclusions du groupe de travail seront présentées au comité d'experts spécialisé « Santé animale » dans un délai de 6 mois à compter de la date de signature de la décision.

**Article 5.** Le secrétariat du groupe de travail mentionné à l'article premier est assuré par la secrétariat de comité d'experts spécialisé « Santé animale ».

Fait à Maisons-Alfort, le 22 janvier 2004

Le Directeur général de l'Agence française de  
sécurité sanitaire des aliments

**Martin HIRSCH**

# Produits biologiques de diagnostic et de prévention : Opportunité de garantir la disponibilité de certains produits biologiques critiques à usage diagnostic ou de prévention vaccinale en santé animale

## 1 Caractéristiques administratives du dossier

N° de la saisine :	2004-SA-041
Auteur(s) de la saisine:	Autosaisine de l'Afssa. Groupe de travail créé par décision 2004-01-027 du 22 janvier 2004, présidé par L. Mieli
Date de réception du dossier par les rapporteurs :	Janvier 2004
Comité(s) concerné(s) :	Santé animale
Rapporteur (s)	B. Garin-Bastuji, A. Laval, J. Poirier, J.C. Rouby, M. Savey, S. Zientara
Secrétariat scientifique	A. M. Hattenberger
Date de passage au comité :	12 avril 2005

## 2 Examen de la question posée

Le groupe est chargé par décision n° 2004-01-027 d'étudier les moyens pour l'Etat de garantir la disponibilité des produits biologiques, et plus particulièrement des réactifs de diagnostic (*in vivo* et *in vitro*) et des vaccins, entrant dans le cadre de programmes officiels de prévention (surveillance), de contrôle ou d'éradication en santé animale.

La notion de « programme officiel de prévention » existant ne paraissant pas de nature à permettre un examen de l'ensemble de la problématique, le groupe considère ne pas devoir se limiter au seul examen des affections pour lesquelles il existe actuellement un programme officiel de prévention, de contrôle ou d'éradication en santé animale *sensu stricto*. Aussi souhaite-t-il étendre sa réflexion à l'ensemble des affections considérées comme importantes, soit au plan sanitaire, soit au plan économique, et, notamment, celles faisant (ou amenées à faire prochainement) partie de la liste des maladies animales réputées contagieuses (MARC) et des maladies animales à déclaration obligatoire (MADO) même si ces deux listes ne recouvrent qu'une très faible partie de la pathologie existante chez les animaux domestiques, notamment chez les animaux de rente.

Les problématiques liées aux espèces et aux indications mineures, comme celles liées aux affections enzootiques ou émergentes, ne seront donc pas envisagées, même si pour certaines d'entre elles, la disponibilité des réactifs de diagnostic et des vaccins n'est pas assurée au sens qui est précisé au paragraphe suivant.

Le groupe définit le terme de « disponibilité effective des produits biologiques » (DE) par l'association des trois composantes suivantes :

- l'existence des produits en question (présence/absence) ;
- la certification de la qualité de(s) produit(s) identifié(s), après vérification/certification par un opérateur indépendant du fournisseur/fabricant. Dans le cas des médicaments vétérinaires immunologiques (MVI), il s'agit de la détention d'une autorisation de mise sur le marché valable en France ;
- des objectifs d'utilisation fixés pour l'utilisation d'un médicament vétérinaire immunologique (MVI) ou d'un réactif de diagnostic *in vitro* (IVD)<sup>1</sup> dans le cadre de la lutte contre les maladies animales en France. On désignera cette composante de la disponibilité effective sous le vocable « compatibilité du produit biologique aux objectifs d'utilisation » ;

---

<sup>1</sup> IVD : Un réactif de diagnostic s'entend dans ce rapport comme associé à une méthode de diagnostic définie

### **3 Contexte de la demande d'avis et indication des limites du champ de l'expertise**

Le contexte initial est défini par le constat de l'arrêt de production/fourniture sans préavis de certains produits biologiques critiques à usage diagnostique (brucelline, tuberculine) ou de prévention vaccinale.

Le contexte général est celui du constat de l'absence d'analyse préalable des enjeux stratégiques et opérationnels de la disponibilité de produits biologiques de qualité indispensables à mener une politique de santé animale et de santé publique vétérinaire, concernant en priorité les MARC (tous produits) et les MADDO (surtout réactifs de diagnostic *in vitro*).

Le champ de l'expertise s'attachera donc pour l'essentiel aux MARC et MADDO. Des propositions de solutions seront formulées à l'issue des constats, tant des produits soumis à AMM (législation du médicament) que des produits de diagnostic *in vitro*.

### **4 Méthode d'expertise**

A partir d'exemples choisis pour leur actualité, le groupe de travail s'attache à relever les questions posées.

Un relevé non exhaustif et une analyse de situations potentiellement critiques en santé animale et pour lesquelles il apparaît essentiel ou très important de garantir la disponibilité des produits (médicaments vétérinaires immunologiques, réactifs de diagnostic *in vitro*) sont réalisés.

A partir de l'étude des documents disponibles et des questions soulevées, le groupe de travail propose des pistes de solutions, tant pour les outils de diagnostic *in vitro* que pour les produits biologiques soumis à la législation sur le médicament (produits de diagnostic *in vivo*, vaccins).

### **5 Analyse de l'objet à expertiser suivant la méthode d'expertise décrite**

#### **5.1 Historique de l'autosaisine**

Le Comité d'experts spécialisé « Santé animale » (CES SA) de l'Afssa, réuni le 12 novembre 2003, prenait connaissance d'informations faisant état d'une probable rupture, voire cessation, à court terme, de la commercialisation de la brucelline et des tuberculines en France. Ce probable arrêt a été envisagé, sans préavis, par le fournisseur, qui en a informé la DGAI et l'ANMV peu de temps auparavant. Le temps laissé à la DGAI pour lui permettre de pallier l'éventuelle absence de ces produits sur le marché dans les mois suivants, était donc particulièrement court. Ces outils sont, par ailleurs, indispensables à la mise en œuvre de la surveillance du cheptel bovin français en matière de tuberculose et de brucellose.

Cette information, très préoccupante, a amené le CES SA à s'interroger sur l'acceptabilité d'une telle situation, compte tenu du risque sanitaire (et économique) potentiel qu'elle induit. Plus généralement, le CES SA a considéré qu'il était particulièrement préoccupant en terme d'évaluation du risque, que la mise en œuvre des programmes officiels de prévention (surveillance), de contrôle ou d'éradication des maladies animales, et notamment des maladies à potentiel zoonotique ou épizootique, puisse être remise en cause du seul fait de la non disponibilité d'outils indispensables à cette mise en œuvre.

Plusieurs exemples cités par divers experts, lors de la réunion du CES SA, montraient, par ailleurs, que cette situation n'était pas unique et que, pour certains réactifs ou vaccins, un seul fournisseur était présent sur le marché (vaccin anti-brucellique Rev.1 pour les ovins et caprins, vaccin contre la fièvre catarrhale ovine, kit ELISA de dépistage de la fièvre aphteuse, antigène pour l'épreuve de l'anneau sur le lait en brucellose bovine, etc.). Le fournisseur concerné a, comme c'est le cas pour la brucelline et les tuberculines, toute liberté de décider, au moment qui lui convient, et sans aucune obligation envers l'Etat, de surseoir (à) ou de cesser définitivement la fourniture de ces produits. Réciproquement, l'Etat n'a aucun engagement sur les programmes critiques vis-à-vis des fournisseurs.



## **5.2 Exemples choisis afin d'éclairer différents aspects de la problématique**

### **5.2.1 Brucelline et tuberculines (diagnostic *in vivo*)**

#### 5.2.1.1 Cadre général

Les programmes nationaux de surveillance des maladies réputées contagieuses (MARC) les plus importantes s'inscrivent très généralement dans un cadre réglementaire européen transcrit en droit national. Ce dernier prévoit les outils diagnostiques utilisables pour la qualification des cheptels indemnes et pour l'assainissement des cheptels infectés. En ce qui concerne la brucellose et la tuberculose, ces outils comprennent des allergènes de diagnostic *in vivo* (tuberculines et brucelline) appliqués sur l'animal vivant et des réactifs de diagnostic *in vitro* utilisables sur prélèvements de sérums. Les programmes de surveillance (maintien de qualification et contrôles des mouvements) concernent annuellement en France la plus grande partie du cheptel bovin adulte pour la tuberculose, auquel il convient d'ajouter, pour la brucellose, une grande partie du cheptel ovin et caprin adulte. Pour la brucellose porcine, les outils de diagnostic sont utilisés pour le contrôle de la filière des reproducteurs (monte publique et insémination artificielle) ainsi que pour la confirmation des suspicions de foyers.

La tuberculation est, avec l'inspection post-mortem à l'abattoir, l'outil de base du programme de surveillance de la tuberculose bovine, tant pour la surveillance de cheptels indemnes, que pour le contrôle des mouvements d'animaux. La tuberculine dite « bovine » est utilisée comme test de « routine » alors que la tuberculine dite « aviaire » permet de vérifier la spécificité des résultats positifs éventuellement observés dans certains cheptels.

Pour la brucellose, la surveillance et les contrôles de mouvements reposent sur le dépistage sérologique. La brucellination est appliquée, lorsque des résultats sérologiques positifs apparaissent dans certains cheptels, et permet d'en vérifier la spécificité.

#### 5.2.1.2 La problématique de la disponibilité en 2003 et 2004

La Direction générale de l'alimentation (DGAI) au MAPAR a été informée, à l'automne 2003, par le seul fournisseur de tuberculines et de brucelline au plan national (le seul au niveau mondial pour la brucelline et un des plus importants pour les tuberculines) des prévisions d'arrêts de production et de commercialisation de ces produits à très court terme.

Pour les tuberculines, le marché est encore important au plan national, mais en décroissance régulière avec l'amélioration de la situation sanitaire et l'allègement parallèle des mesures de contrôle. Historiquement, la production et la commercialisation étaient assurées par une seule société. A la suite d'une transformation de cette société celle-ci a continué la production et le contrôle de la brucelline mais la commercialisation était assurée par une autre société, à qui la première avait cédé sa branche diagnostics. Une troisième société, producteur de la tuberculine vrac, cédait une partie de son stock à la première, qui la titrait et la conditionnait puis la revendait à la seconde pour commercialisation au plan national. Or la première société se désengage de ce secteur et, chez la seconde, le stock de produit fini (conforme aux exigences de qualité) arrivait à échéance à la mi-2004. Néanmoins, celle-ci envisagerait de continuer la commercialisation si un façonnier était trouvé, et à même de reprendre l'ensemble des opérations de production et de conditionnement effectuées auparavant par la première société. Si ceci s'avérait impossible (aucune garantie en la matière n'était fournie en avril 2004), il serait nécessaire de recourir à un autre producteur/fournisseur.

Sur le marché européen il semble qu'une société néerlandaise soit le principal producteur. Encore faudrait-il qu'elle puisse répondre rapidement aux besoins du marché français et aux exigences réglementaires (AMM), le cas échéant (plusieurs millions de doses sont encore nécessaires aujourd'hui).

L'Irlande, confrontée à une situation comparable, vient de choisir la voie de la contractualisation avec cette société néerlandaise pour garantir son approvisionnement pendant cinq ans.

Pour la brucelline, le problème est quelque peu différent. La surveillance se fait uniquement par contrôle sérologique régulier des troupeaux bovins, ovins et caprins. Néanmoins, lors d'apparitions de

réactions sérologiques positives (potentiellement non spécifiques), les protocoles officiels (y compris européens, pour ce qui concerne les bovins) prévoient l'utilisation de la brucelline pour permettre la levée des suspensions de qualification ou pour confirmer les foyers de brucellose. Ces cas sont peu nombreux, mais, alors que la brucellose bovine, ovine et caprine a pratiquement disparu du territoire national, leur survenue implique, en l'absence de brucelline, la mise en place de protocoles de surveillance longs et coûteux. L'AMM de la brucelline était caduque le 20 décembre 2003. Or, le fabricant sans prévenir l'administration, avait arrêté cette production depuis deux ans et, à cette époque, le fournisseur ne souhaitait pas demander le renouvellement de l'AMM pour ce produit, peu rentable.

En effet, le marché est effectivement très faible (150 boîtes de 100 doses prévues à la vente en 2004) et à la baisse (plus de 600 boîtes vendues en 1999). Ce produit est, à notre connaissance, utilisé par d'autres pays européens, la Belgique et l'Irlande notamment, et des essais prometteurs étaient en cours depuis quelque temps pour préconiser au niveau européen l'utilisation réglementaire de cet outil dans les espèces porcine, ovine et caprine, pour lesquelles des réactions sérologiques non spécifiques sont fréquemment observées. Aucun autre producteur d'une brucelline aux qualités équivalentes n'est identifié au niveau mondial.

Ces deux exemples illustrent l'absence totale de garantie pour l'Etat de la disponibilité de réactifs qui :

- pour l'un, les tuberculines, sont indispensables à la mise en œuvre d'une bonne partie d'un programme de surveillance obligatoire, non seulement au plan réglementaire au niveau européen mais aussi, plus largement, pour un accès au marché international ;
- pour l'autre, la brucelline, est essentiel à l'efficacité et à la rapidité des décisions sanitaires dans le cadre d'un programme là encore incontournable.

#### 5.2.1.3 Situation fin 2004

Concernant les tuberculines, après que le fournisseur ait été convaincu de la nécessité de poursuivre la commercialisation du produit, une solution a pu être trouvée par le transfert de la fabrication sur un autre site. En revanche, fin 2004, le groupe d'experts était informé de l'arrêt définitif de la commercialisation de la brucelline, malgré un renouvellement de l'AMM fin 2003.

#### 5.2.1.4 Questions soulevées

Comment garantir une disponibilité durable lorsque les programmes sont efficaces et conduisent inévitablement, avec la réduction - voire la disparition de la maladie concernée - à une limitation du marché des réactifs de diagnostic ?

Comment disposer de l'information pour anticiper ces situations dans des délais acceptables (recueil d'informations) ?

Comment connaître l'existence et favoriser l'accessibilité à des produits aux qualités équivalentes sur le marché national, européen ou international ? Quelle articulation avec les procédures nationales et européennes d'enregistrement ?

Quel type de procédure envisager lorsque - comme c'est le cas pour la brucelline - aucun produit équivalent n'existe sur le marché européen ou international ?

## 5.2.2 Bluetongue (vaccins)

### 5.2.2.1 Situation

La Bluetongue est une MARC qui a épargné le territoire national jusqu'en septembre 2000, date à laquelle elle est apparue en Corse, où elle demeure présente à ce jour.

En Europe, elle avait été constatée à Chypre (1977) et dans l'île de Lesbos (1980) sans pouvoir s'y pérenniser. A partir de 1998, elle est identifiée en Grèce et en Bulgarie, puis au cours de l'année 2000 en Afrique du Nord (Algérie, Tunisie), en Italie (Sardaigne) et dans les Baléares. Depuis l'été 2004, la maladie s'est étendue au Maroc, à l'Espagne continentale et au Portugal.

Compte tenu de la disponibilité d'un vaccin homologue à virus atténué en Afrique du Sud, les autorités européennes ont encouragé la vaccination des ovins dans le cadre du processus de lutte mis en œuvre dans l'Union Européenne.

C'est ainsi qu'en France une campagne de vaccination a été mise en œuvre en Corse, tout d'abord à l'aide d'un vaccin monovalent contenant le sérotype 2. En 2003, une vaccination à l'aide d'un vaccin bivalent atténué (sérotypes 2 et 4) a été mise en œuvre en Corse du sud.

Ces campagnes de vaccination ont été aussi mises en œuvre en Italie et en Espagne, en s'adaptant à l'apparition de nouveaux sérotypes.

Dans ce cadre, depuis quatre ans, plusieurs centaines de milliers de doses de vaccins ont été utilisées.

Au cours de l'année 2000, il est apparu que ce vaccin ne possédait pas d'AMM, ni au plan national, ni au plan européen. Il a donc été employé en France, au cours de la première campagne d'utilisation, dans le cadre de l'Art. L 5141-10 du Code de Santé Publique définissant une procédure d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) qui permet « lorsque la situation sanitaire l'exige et qu'il n'existe pas de médicament vétérinaire autorisé approprié, l'utilisation pour une durée limitée...d'un médicament vétérinaire autorisé dans un Etat autre...qu'un Etat Membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen ».

Cinq ans plus tard la situation est toujours la même au plan des procédures d'enregistrement, alors que les demandes concernant la composition du vaccin n'ont cessé d'évoluer en fonction de l'évolution épidémiologique. Depuis novembre 2004, un vaccin inactivé sérotype 2 est utilisé en Corse sous le régime de l'ATU.

#### 5.2.2.2 Questions soulevées

Pourquoi un vaccin utilisé largement, depuis plusieurs années, dans plusieurs pays de la communauté européenne pour contrôler une maladie animale à déclaration obligatoire dans l'UE (Directive 82/894 EEC) ne possède-t-il toujours pas une AMM, qu'elle soit nationale (procédure nationale ou décentralisée) ou centralisée (AMM communautaire) ?

Comment peut-on dans le cadre réglementaire actuel (national et communautaire) permettre à des vaccins utilisés depuis de nombreuses années hors de l'UE, donc disponibles, d'accéder à une AMM, quand leur utilisation est indispensable à l'intérieur de l'UE ?

Comment peut-on tenter de prévoir et d'éviter ce type de situation, en particulier pour les vaccins à virus atténués ou recombinants pouvant être utilisés dans le contrôle de maladies animales épizootiques menaçant en permanence la Communauté européenne (cf. : Clavelée, peste bovine, peste équine, qui sont des maladies communes aux listes MAD0 de l'UE et A de l'OIE) ?

### 5.2.3 Vaccins utilisés en faible volume

#### 5.2.3.1 Situation

Les vaccins dont le taux d'utilisation est très faible posent un problème particulier. En effet, il s'agit le plus souvent de vaccins remarquablement efficaces dont l'utilité est reconnue depuis des dizaines d'années. Néanmoins, le nombre très limité de doses employées annuellement n'incite pas les firmes détentrices des AMM à réaliser les investissements nécessaires pour leur renouvellement avec mise à niveau des données. Cette procédure est obligatoire dans le cadre de l'harmonisation communautaire depuis 1992 (Directive 90/676/EEC).

Chacun d'entre eux pose un problème particulier en fonction de l'histoire de la maladie qu'il prévient dans notre pays et de ses qualités et défauts intrinsèques. Trois exemples permettent d'illustrer les problèmes actuels et futurs liés à ce type de vaccin.

Le vaccin destiné à la prévention du charbon bactérien (*Bacillus anthracis*) est un vaccin bactérien « modifié » (ou « vivant atténué ») contenant une souche vaccinale « Sterne » à pouvoir pathogène

résiduel faible et variable. Ce pouvoir pathogène résiduel ne s'exprime pas chez l'animal-cible (bovin essentiellement) mais est détecté au cours du titrage des souches vaccinales sur cobayes.

Une seule firme détenait une AMM en France pour ce type de vaccin et l'a abandonnée fin 2002. Vingt-sept mille doses étaient utilisées annuellement. La fabrication du même vaccin a été transférée hors de l'Union Européenne. Il n'existe aucune autre AMM pour ce vaccin dans un autre Etat membre. Compte tenu des demandes issues du terrain, une demande d'ATU pour le même produit a été déposée auprès de l'ANMV. Cette demande a fait l'objet d'un refus.

Le vaccin destiné à la prévention de la paratuberculose chez les ruminants est du même type (bactérien modifié). La même firme qui fabriquait le vaccin contre le charbon a abandonné la fabrication du vaccin à *Mycobacterium paratuberculosis* en octobre 2001 (80 000 doses étaient utilisées en France), mais l'AMM du produit a été renouvelée en septembre 2003. Compte tenu de cette situation, deux demandes d'ATU, pour deux produits comparables mais différents (l'un destiné aux bovins, l'autre aux petits ruminants), ont été déposées auprès de l'ANMV. Les deux demandes ont fait l'objet d'un refus.

Depuis la réapparition significative au milieu des années 1980 du botulisme (C et D) chez les bovins dans l'ouest de la France, un vaccin importé d'Afrique du Sud a été délivré jusqu'en 2001 grâce à une ATU. Il n'est plus disponible depuis 2002. Le nombre de doses distribuées a pu varier entre quelques centaines et quelques milliers par an.

L'indisponibilité de ces vaccins ne pose aucun problème immédiat majeur. On peut néanmoins s'interroger, d'une part, sur la tendance générale au désengagement des fabricants sur ce type de vaccin, d'autre part, sur les capacités de réaction en cas de problème, même ponctuel, concernant le contrôle de l'une des trois maladies évoquées.

#### 5.2.3.2 Questions soulevées

Que faire pour continuer à disposer d'outils vaccinaux, certes anciens mais efficaces, dans un contexte où l'AMM est abandonnée ou non renouvelée quelles qu'en soient les raisons ?

Comment permettre l'émergence et le maintien de nouveaux outils vaccinaux aussi efficaces mais apportant de meilleures garanties en terme de qualité et d'innocuité ?

Au plan national ou européen peut-on développer des stratégies permettant de garantir la disponibilité des lots de semence primaire et le savoir-faire nécessaire à leur utilisation pour la fabrication de ce type de vaccin, si leur utilisation devenait impérativement nécessaire dans le cadre d'une brusque évolution du contexte épidémiologique (ex : charbon) ?

### 5.2.4 Diagnostic *in vitro*

#### 5.2.4.1 Absence des outils de diagnostic *in vitro* : botulisme

Actuellement, le diagnostic de botulisme clinique repose sur la symptomatologie, puis sur une confirmation de laboratoire, qui seule permet d'établir la réalité de l'intoxication botulinique et de préciser le type de toxine en cause.

Des sérums neutralisants spécifiques de chacune des toxines botuliniques (A, B, C, D et E) ont longtemps été disponibles pour le diagnostic sur souris (neutralisation de l'effet léthal de l'inoculum recueilli à partir des échantillons). Ils étaient produits en faibles volumes en Afrique du Sud. Or, leur production est arrêtée depuis plusieurs années.

Aujourd'hui, les méthodes de diagnostic *in vitro* restant disponibles ne permettent pas la mise en évidence de la toxine botulinique (PCR ciblées sur les gènes spécifiques des toxines de *Clostridium botulinum* de type C et D, disponibles en quasi routine dans un seul laboratoire ; PCR ciblées sur les gènes spécifiques codant pour chacun des types de toxines de *Clostridium botulinum* A, B, C, D et E, disponibles uniquement à l'Institut Pasteur à Paris).

Actuellement, en cas de botulisme animal, il est donc devenu impossible d'assurer une confirmation biologique de la présence de la toxine botulinique et de son type. Par voie de conséquence, la gestion des risques résultant de ces affections s'en trouve profondément affectée.

Pour ce type de produits, la taille du marché est faible. Or, un diagnostic de laboratoire précis est d'un intérêt majeur et ce, pour deux raisons :

- il permet d'identifier les cas réels de botulisme (éviter les résultats de PCR faussement positifs) ;
- il permet de mobiliser les ressources nécessaires et surtout de prendre les dispositions spécifiques au type toxinique identifié comme suggéré dans le rapport consacré au botulisme par le CES SA.

5.2 4.2 Evolution rapide des exigences concernant les outils de diagnostic et de surveillance : gripes aviaires, brucellose bovine

#### *Grippes aviaires*

En France, le sérodiagnostic officiel des influenza aviaires est actuellement réalisé à l'aide d'une technique éprouvée et d'une grande fiabilité pour les espèces Poule et Dinde (Immunodiffusion double en gélose).

Cette technique, sensible et spécifique, fait l'objet d'un texte de référence normalisé AFNOR (réf NF U 47013).

Le laboratoire national de référence (LNR, Afssa Ploufragan, unité VIPAC) organise très régulièrement des essais inter-laboratoires d'aptitude sur cette technique. L'antigène est produit, contrôlé et diffusé par ses soins depuis de nombreuses années et donne toute satisfaction.

La situation ainsi décrite paraît quasi idéale.

Elle est néanmoins grandement fragilisée par l'absence de reconnaissance européenne du texte de référence, ce qui la rend ainsi :

- d'une part, plus difficilement opposable aux partenaires de l'UE, voire à certains pays tiers,
- d'autre part, substituable par une technique alternative que le LNR se verrait imposer dans l'hypothèse du passage de celle-ci sous normalisation européenne, le premier arrivé imposant sa norme aux autres Etats membres (c'est le cas dans nombre d'autres secteurs industriels).

De plus, des pressions s'exercent actuellement pour que cette technique soit remplacée par une technique de type IHA. Ainsi, le choix par l'UE d'une technique de type IHA influenza H5 et/ou H7 causerait immédiatement des problèmes de disponibilité des antigènes, le LNR n'ayant pas la capacité à fournir les volumes nécessaires à la réalisation d'enquêtes de masse.

Cette technique alternative pourrait même présenter des performances inférieures pour un coût supérieur.

#### *Brucellose bovine (lait)*

Conformément à la réglementation européenne, la surveillance du cheptel bovin laitier en matière de brucellose repose sur l'analyse sérologique régulière des laits de tanks par exploitation. L'épreuve de l'anneau ou ring-test (RT) est la méthode classiquement utilisée. L'ELISA, seconde méthode dont l'utilisation est permise par la réglementation européenne, n'est utilisée en France que comme méthode de confirmation. Cependant, l'ELISA est une méthode bien plus performante (robustesse, sensibilité, spécificité, rapidité de réalisation) que le RT. La raison de son maintien comme méthode principale de dépistage est ainsi exclusivement financière, le coût de l'ELISA étant très largement supérieur à celui du RT et le coût des analyses principalement supporté par les producteurs de lait. En revanche, au plan technique, tout plaide pour l'abandon du RT au profit de l'ELISA et il est probable que dans un proche avenir ce soit le cas dans la réglementation européenne. Or, rien dans le dispositif existant ne prévoit la possibilité d'une anticipation permettant aux laboratoires d'analyses, aux fournisseurs de réactifs, aux services de l'Etat et au LNR de s'adapter rapidement à ce type de modification. Il peut en résulter au moins sur le court terme, une insécurité du dispositif de surveillance. Ainsi, le fournisseur, unique actuellement, pourrait anticiper cette évolution en arrêtant la production d'antigène RT avant la modification effective de la méthode, stoppant ainsi toute possibilité de respecter la réglementation en vigueur.

#### 5.2.4.3 Caractérisation des performances des outils de diagnostic *in vitro* : Recherche de salmonelles par isolement sur milieux de culture

La charte sanitaire (ex COHS) prévoit pour l'espèce Poule des recherches régulières de salmonelles (sérovarys Typhimurium et Enteritidis) par culture à partir de prélèvements de l'environnement des oiseaux et/ou d'organes.

Les techniques bactériologiques normalisées de recherche des salmonelles prévoient l'utilisation de divers milieux de culture ayant fait leurs preuves (NF U 47 101 et 102).

La caractérisation de nouveaux milieux de culture dont l'utilisation est laissée possible par ces normes repose sur la fourniture à chaque client, par le fournisseur du milieu, d'un dossier dans lequel il doit faire la preuve de performances au moins équivalentes à celles des milieux de référence. Aucune instance indépendante n'a mission de contrôler le contenu de ce dossier et la validité des données présentées, pour des affections classées MARC chez les volailles, à l'origine de nombreuses TIAC, et engageant des actions financières lourdes pour l'Etat.

Paradoxalement, une maladie comme la Maladie d'Aujeszky fait l'objet d'un encadrement rigoureux concernant la fiabilité des réactifs, alors que l'essentiel des incidences financières d'un foyer de Maladie d'Aujeszky, est supporté par les professionnels.

#### 5.2.4.4 Disponibilité d'un réactif de biologie médicale exploité en biologie vétérinaire : fixation du complément.

L'épreuve de fixation du complément est une méthode sérologique ancienne encore largement utilisée en biologie vétérinaire (brucellose, infection à *Brucella ovis*, Fièvre Q, chlamyphilose des ruminants, chlamyphilose aviaire, notamment). Pour sa réalisation, les laboratoires d'analyses ont à leur disposition des réactifs qui, comme l'antigène, peuvent provenir soit du marché de la biologie humaine, soit de celui de la biologie vétérinaire, ou pour la plupart d'entre eux (hématies, sérum hémolytique, complément) sont des réactifs de biologie médicale.

La quasi-totalité de ces réactifs relevaient d'un seul fournisseur qui, pour des raisons tenant à la forte réduction du marché, a cessé de les commercialiser. Fort heureusement, un autre fournisseur de réactifs, plus récent dans le domaine vétérinaire, a repris très rapidement ces réactifs sur sa gamme de produits. Il aurait pu en être autrement car rien dans le dispositif actuel ne donne de garantie en la matière.

#### 5.2.4.5 Questions soulevées

Comment garantir l'existence et la disponibilité de produits de diagnostic *in vitro* d'intérêt majeur, mais utilisés à faibles volumes ?

Comment garantir l'existence et la disponibilité de produits de diagnostic *in vitro* dans une situation évolutive (épidémiologie, réglementation...) ?

Comment, au plan européen, valider et protéger des textes décrivant les méthodologies d'analyses qui ont déjà fait l'objet d'un effort conséquent en termes de normalisation française et qui donnent satisfaction ?

Comment garantir la qualité des produits de diagnostic *in vitro* indispensables à la gestion des MARC et à la pertinence des informations concernant les MADO ?

### **5.3 Eléments de contexte et de contraintes**

#### **5.3.1 Problématiques de type vaccin et diagnostic *in vivo***

##### 5.3.1.1 Situation mondiale

L'étude de la situation dans les différents pays et continents amène à un constat alarmant : la situation semble, sur le fond, remarquablement homogène au plan mondial depuis une dizaine d'années pour les médicaments vétérinaires autant immunologiques que chimiques. Sur la forme, diverses tentatives sont en cours pour remédier à cette situation, notamment dans le cadre des Minor use – minor

species (MUMS) (*cf. infra*). Néanmoins ce cadre ne paraît adapté qu'au médicament chimique, et non adaptable à la situation des médicaments biologiques, pourtant tout aussi inquiétante.

#### 5.3.1.2 Positionnement des acteurs en Europe

Dans ce domaine, quatre types de considérations semblent déterminer le positionnement des différents acteurs (industrie, agences délivrant les AMM, autorités compétentes gérant les risques pour les MARC, prescripteurs-individuels ou collectifs par l'intermédiaire des plans de lutte ou de certification – pour les autres) :

- la taille actuelle et future du marché ;
- la possibilité du maintien ou de l'acquisition des AMM ainsi que les coûts directs et indirects associés ;
- les risques liés à l'utilisation des médicaments vétérinaires immunologiques (notamment les effets indésirables) ;
- le caractère indispensable pour le contrôle de la maladie/de l'infection.

On comprend alors aisément que, par exemple, le vaccin contre le charbon bactérien, qui cumule trois types d'inconvénients (marché étroit, coût de mise à niveau de l'AMM, souche vaccinale d'origine historique à pouvoir pathogène résiduel) pour une maladie rare et aisément contrôlée par d'autres moyens, ne puisse plus disposer d'AMM.

#### 5.3.1.3 Situation des produits existants et réglementations actuelles

Pour des médicaments vétérinaires immunologiques (MVI) existants, on peut avoir différents types de « qualification », dont certaines ne permettent pas une reconnaissance aujourd'hui par les réglementations existantes :

- médicaments vétérinaires immunologiques bénéficiant d'une AMM nationale (Etat membre de l'UE) ou communautaire ;
- médicaments vétérinaires immunologiques bénéficiant d'une AMM nationale hors UE dont le niveau d'exigence est comparable à celui de l'UE ;
- médicaments vétérinaires immunologiques ne bénéficiant pas d'AMM ou bénéficiant d'une AMM de niveau non comparable à celui de l'UE.

Dans tous les cas, des données relatives à la fabrication et aux contrôles, notamment d'innocuité et d'efficacité, devraient être disponibles.

Il existe à l'heure actuelle, au plan européen, quatre procédures permettant l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché :

- la procédure centralisée, obligatoire lorsque le produit contient un organisme génétiquement modifié (au sens de la liste A du règlement 2309/03), optionnelle lorsque le produit présente un caractère innovant, reconnu comme tel par les membres du Comité des Médicaments Vétérinaires (CVMP). L'autorisation qui en résulte est communautaire. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est identique pour tous les Etats membres, le nom du produit pouvant cependant différer.
- la procédure de reconnaissance mutuelle, dont le principe consiste à reconnaître l'évaluation faite par un autre Etat membre. En pratique, lorsque aucune autorisation n'a encore jamais été octroyée à un médicament au sein de l'Union Européenne, l'Etat membre dans lequel le dossier a été déposé pour la première fois assure l'évaluation (phase nationale) selon les règles européennes. Cet Etat membre constitue l'Etat membre de référence (EMR). Une fois que ce médicament bénéficie d'une autorisation dans ce premier Etat membre, la phase de reconnaissance mutuelle peut être enclenchée dans tous les Etats choisis par le fabricant : les Etats membres concernés doivent faire savoir s'ils acceptent l'évaluation faite par l'EMR ou s'ils émettent des objections, ces dernières pouvant conduire au retrait du dossier ou mener à l'arbitrage. Cette procédure peut être renouvelée autant de fois que nécessaire pour permettre au fabricant d'inclure de nouveaux Etats membres s'il le souhaite. Dans tous les cas, le RCP qui en résulte est obligatoirement le même dans tous les Etats membres concernés.

- la procédure décentralisée, créée par la Directive 2004/28/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004, modifiant la Directive 2001/82/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires. Son principe consiste à reconnaître l'évaluation faite par un autre Etat membre et son objectif est de réduire les délais par rapport à la procédure de reconnaissance mutuelle. Cette procédure, dont les modalités de fonctionnement devront être définies pour l'ensemble des Etats membres d'ici le 30 octobre 2005 au plus tard, n'est pas encore opérationnelle à l'heure actuelle.
- la procédure nationale ne s'applique que lors de la phase nationale en vue d'une future procédure de reconnaissance mutuelle (cf. ci-dessus) pour les Etats membres, ou lorsque le fabricant n'envisage pas d'étendre le marché à un autre pays au sein de l'Union Européenne dans les cinq ans suivant l'autorisation.

Par ailleurs, le Code de la Santé Publique, Partie V, livre 1<sup>er</sup>, Titre IV, Chapitre 1<sup>er</sup>, Art. L 5141-10 prévoit que « L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments peut autoriser, lorsque la situation sanitaire l'exige et qu'il n'existe pas de médicament vétérinaire autorisé approprié, l'utilisation pour une durée limitée :

- 1°) d'un médicament vétérinaire déjà autorisé par un autre Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen ;
- 2°) ou, à défaut, d'un médicament vétérinaire autorisé dans un Etat autre que ceux mentionnés au 1°.

En cas d'épizootie et en l'absence de médicament vétérinaire autorisé approprié, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments peut également autoriser, pour une durée limitée, l'utilisation de médicaments vétérinaires n'ayant fait l'objet d'aucune autorisation de mise sur le marché dans aucun état.

Ces autorisations temporaires d'utilisation peuvent être suspendues ou supprimées à tout moment si les conditions prévues au présent article ne sont plus remplies ou si ces mesures sont nécessaires pour assurer la protection de la santé humaine ou de la santé animale ».

En pratique, cette mesure se traduit par la délivrance d'une Autorisation Temporaire de Vente aux Professionnels (ATVAP), destinée au fabricant, et d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU), destinée à l'utilisateur. Les conditions d'octroi d'une ATVAP/ATU ne peuvent être définies avec précision, car elles découlent d'une analyse risque-bénéfice, fonction du degré d'urgence de la situation et des données disponibles sur le médicament. En principe toutefois, l'innocuité du vaccin, prise dans son acception la plus large, doit être démontrée (absence d'agents étrangers, contrôle d'inactivation le cas échéant, étude d'innocuité sur espèce de destination).

Quel que soit le type de procédures (nationale ou européennes), les exigences scientifiques restent identiques. Elles visent à démontrer la qualité, l'innocuité et l'efficacité du médicament immunologique. De façon très synthétique, les données fournies par le fabricant sont les suivantes :

- justification du choix des matières premières utilisées ;
- description détaillée du processus de fabrication, des matières premières biologiques et chimiques jusqu'au produit fini (y compris toutes les matières premières nécessaires à la fabrication, mais qui ne sont pas contenues en tant que telles dans le produit fini, ainsi que les flacons et bouchons). Tous les procédés utilisés (mesures de quantification, stérilisation, inactivation, etc.) doivent être décrits et validés ;
- description détaillée de tous les contrôles mis en place, y compris en matière d'agents étrangers, de toutes les matières premières biologiques (bactéries, virus, cellules, sérum, œufs, ...) et chimiques (adjuvants, excipients, milieux de culture, ...), de tous les produits intermédiaires et du produit fini (contrôle d'innocuité, d'activité, d'identité, de stérilité, ... pour chaque lot), de manière à garantir la constance lot par lot. Les méthodes doivent être validées et les normes d'acceptabilité justifiées. En particulier, les monographies de la Pharmacopée Européenne doivent être respectées (monographies relatives aux matières premières, et celles relatives aux vaccins proprement dits). En outre, toutes les autres normes édictées par la réglementation pharmaceutique en vigueur (directives, lignes directrices, etc.) doivent également être respectées ;



- démonstration en temps réel de la durée de conservation revendiquée, ainsi que de la durée de conservation après ouverture du flacon ;
- démonstration de l'innocuité en laboratoire et sur le terrain, pour toutes les voies d'administration et toutes les espèces de destination retenues par le fabricant. Les études doivent tenir compte de l'âge minimal et du statut physiologique des animaux auxquels le médicament est destiné. Lorsque le vaccin contient des souches vivantes, la diffusibilité, la dissémination, la réversion vers l'état de virulence et la possibilité de recombinaison doivent être documentées. Des études relatives aux résidus et aux interactions entre médicaments doivent être fournies. L'écotoxicité du produit doit être documentée ;
- démonstration de l'efficacité en laboratoire et sur le terrain, en vue de confirmer les revendications du fabricant, pour toutes les voies d'administration et toutes les espèces de destination (tenant compte de l'âge minimal et du statut physiologique retenues par le fabricant).

### 5.3.2 Problématique du diagnostic *in vitro*

#### 5.3.2.1 Produits

Nombre des maladies pour lesquelles des analyses diagnostiques sont nécessaires représentent un marché limité sur le territoire français. Certains marchés sont en régression, compte tenu de l'évolution favorable de la situation sanitaire (ELISA, FDC et EAT Brucellose, ELISA Aujeszky, etc.)

Les produits de diagnostic *in vitro* sont soumis à des exigences réglementaires beaucoup moins contraignantes que les médicaments.

Actuellement, les exigences d'évaluation des performances des produits de diagnostic *in vitro* sont très variables et pas toujours en accord avec la criticité de leur usage (voir tableau MARC/MADO). Or, de plus en plus de décisions d'ordre sanitaire - parfois lourdes de conséquences - sont prises au vu des résultats d'analyses de laboratoire, seuls ou associés à des commémoratifs.

La qualité des décisions prises dépend donc de plus en plus directement des outils utilisés pour générer les résultats, d'où l'importance croissante de la caractérisation de leurs performances. Seuls quelques tests font actuellement l'objet de contraintes intégrant l'évaluation de performances. (parmi de nombreux tests utiles au dépistage des MARC ou MADO).

#### 5.3.2.2 Méthodes

Actuellement la France est le seul pays européen à disposer de textes de référence sous forme de normes, directement transposables en normes européennes et, partant, opposables beaucoup plus facilement aux Etats membres de l'UE, ainsi que dans le cadre international (textes de l'OIE). La non transcription de ces normes en normes européennes laisse ouverte la possibilité de se voir imposer d'autres méthodes par l'UE. Cela pourrait donc également avoir un impact indirect sur la disponibilité de certains produits de diagnostic critiques (extinction d'usage).

## **5.4 Approche typologique de la disponibilité des produits biologiques de diagnostic et de prévention.**

### 5.4.1 Les composantes de la disponibilité effective (DE)

Le but est de proposer, pour les médicaments vétérinaires immunologiques (MVI) et les produits de diagnostic *in vitro* (IVD), une typologie qui permette au gestionnaire de caractériser des problématiques distinctes et de mettre en oeuvre des solutions adaptées à chacune d'entre elles.

Par **disponibilité effective** (DE) d'un médicament vétérinaire immunologique (MVI) ou d'un produit de diagnostic *in vitro* (IVD), on décrit l'association de trois composantes :

1. **Existence** d'un produit biologique, prêt à l'emploi, sous forme de médicament (MVI) ou de produit de diagnostic *in vitro* (IVD), ce qui exclut les « semences primaires », les souches ou les composés biologiques bruts. On désignera cette composante de la disponibilité effective sous le vocable « existence » [EXI].

## 2. Reconnaissance

On désignera cette composante de la disponibilité effective sous le vocable « reconnaissance officielle » (**RECO**) :

- pour un médicament vétérinaire immunologique, il s'agira de sa qualité, de son innocuité et de son efficacité, formalisée au travers d'un processus conduisant à l'obtention d'une AMM valable en France (quelles que soient les modalités d'obtention) ; ceci exclut en particulier les médicaments vétérinaires immunologiques disposant d'une AMM dans des pays hors UE ;
- pour un produit de diagnostic *in vitro*, ce terme est à comprendre comme une « Evaluation externe de la Qualité (performance) ».

## 3. Compatibilité du produit biologique avec les objectifs d'utilisation avec l'existence (EXI) et la reconnaissance officielle (RECO) fixés dans le cadre de la lutte contre les maladies animales en France. On désignera cette composante de la disponibilité effective sous le vocable « **Compatibilité du produit biologique avec les objectifs d'utilisation** » (**OBJ**).

Pour présenter la complexité des différentes combinaisons qui peuvent exister, on exprimera l'existence d'une caractéristique avec le signe  $\oplus$  et son absence avec le signe T :

- un médicament vétérinaire immunologique ne peut avoir une AMM (RECO  $\oplus$ ) que s'il existe (EXI  $\oplus$ ), donc (RECO  $\oplus$ ) suppose (EXI  $\oplus$ ) ;
- à l'inverse un médicament vétérinaire immunologique peut exister (EXI  $\oplus$ ) sans reconnaissance officielle (RECO T) ; c'est l'exemple d'un médicament vétérinaire immunologique existant, qui est en possession d'une AMM aux USA mais pas en France et qui n'est donc pas reconnu ;
- enfin, un médicament vétérinaire immunologique peut exister (EXI  $\oplus$ ), être reconnu (RECO  $\oplus$ ) mais ne pas être compatible (OBJ T) si l'objectif, et notamment la performance d'un vaccin existant, reconnu dans le cadre d'une AMM, est différent d'un autre objectif fixé dans le cadre d'un nouveau programme de lutte pour ce vaccin. Ainsi, par exemple, le vaccin divalent (*Coxiella burnetii/Chlamydochila*), inactivé, phase II contre la fièvre Q, est actuellement le seul disposant d'une AMM, (donc RECO  $\oplus$  et EXI  $\oplus$ ), mais ne permet pas d'atteindre l'objectif essentiel (OBJ T) qui est de contrôler l'excrétion de *Coxiella burnetii*, alors qu'il prévient les avortements, chez les petits ruminants. Or le futur vaccin inactivé phase I, contrôlant l'excrétion cette fois, est donc compatible (OBJ  $\oplus$ ), mais non reconnu (RECO T) jusqu'à l'obtention de l'AMM. Cet dernier exemple montre la complexification extrême des situations possibles.

Dans cette perspective, il faut aussi souligner que la disponibilité effective (DE) peut varier dans le temps, dans un même pays, pour l'une de ces trois raisons. Ainsi, les vaccins atténués paratuberculose et charbon bactérien qui existent et dont la compatibilité de ces produits biologiques aux objectifs d'utilisation est avérée (EXI  $\oplus$  et OBJ  $\oplus$ ) n'ont pas de reconnaissance officielle (RECO T) depuis 2001/2002, puisque leur AMM n'a pas été renouvelée.

Le fait d'avoir été jusqu'à cette date reconnu (RECO  $\oplus$ ) doit être pris en considération dans le raisonnement des solutions, notamment par rapport aux médicaments vétérinaires immunologiques depuis toujours RECO T dans notre pays. Enfin le taux d'utilisation est lui aussi amené à varier quelquefois de façon prédictible (tuberculine, brucelline), mais le plus souvent de façon non prévisible (cf. Bluetongue en 2001, demain charbon, paratuberculose ?).

Un produit utilisé en faible volume aujourd'hui peut, demain, (re) devenir nécessaire en volume beaucoup plus important. S'il est disponible (DE  $\oplus$ ), la production industrielle s'adaptera (voir rage récemment) ; le seul vrai problème se pose pour les produits non disponibles (DE T) quelle que soit la cause mais avec un gradient de difficulté décroissante quand la non disponibilité effective est liée à une absence du produit (EXI T) puis à une absence de reconnaissance officielle (RECO T) ou un manque de compatibilité du produit biologique aux objectifs d'utilisation (OBJ T)

### 5.4.2 Typologie

En combinant les trois composantes définissant la disponibilité effective et le taux d'utilisation à un temps T, on peut définir des catégories distinctes et des types de préconisations adaptées pour des

médicaments vétérinaires immunologiques indispensables mais non disponibles de façon effective, ainsi que pour les produits de diagnostic *in vitro*.

**1. Type 1 – Médicaments Vétérinaires Immunologiques (MVI) ou réactifs de diagnostic *in vitro* (IVD) existant (EXI ⊕), compatibles avec les objectifs d'utilisation (OBJ ⊕) mais n'ayant pas de disponibilité effective (DE T), par manque de reconnaissance officielle (RECO T).**

Le but est d'obtenir une reconnaissance officielle pour tous ces produits permettant d'atteindre les objectifs d'utilisation (OBJ ⊕).

On distinguera les médicaments vétérinaires immunologiques pourvus actuellement d'une AMM, non reconnue en UE, des autres médicaments vétérinaires immunologiques.

Selon le taux d'utilisation à l'instant T, on distinguera le cas de médicaments vétérinaires immunologiques (MVI) ou réactif de diagnostic *in vitro* (IVD) à fort taux d'utilisation (ex : vaccin bluetongue) et faible taux (ex : vaccin contre le botulisme).

Seuls les seconds feront l'objet d'une recherche de solution (aide).

**2. Type 2 – Médicaments Vétérinaires Immunologiques (MVI) ou réactifs de diagnostic *in vitro* (IVD) existant (EXI ⊕) et dépourvus de compatibilité avec les objectifs d'utilisation (OBJ T). Ce type 2 peut regrouper deux types selon qu'il y ait ou non reconnaissance officielle (RECO ⊕ ou RECO T) :**

2-1 EXI ⊕/RECO T/OBJ T (exemple : vaccin paratuberculose atténué)

2-2 EXI ⊕/RECO ⊕/OBJ T (exemple : vaccin FQ phase II)

Le but, pour ces produits, est qu'ils deviennent compatibles avec les objectifs d'utilisation.

Ces deux catégories seront traitées de la même façon, et les priorités dégagées en fonction de la disponibilité future souhaitée (quantité dans le temps).

**3. Type 3 – Médicaments Vétérinaires Immunologiques (MVI) ou réactifs de diagnostic *in vitro* (IVD) qui existent (EXI ⊕), qui ont une reconnaissance officielle (RECO ⊕) et qui ont une compatibilité avec les objectifs d'utilisation (OBJ ⊕).**

Ce type concerne des produits dont le taux d'utilisation à l'instant T est faible et qui peuvent dans le futur devenir indisponibles (DE T) par défaut d'existence (EXI T) et/ou par défaut de reconnaissance (RECO T) (cf. vaccin paratuberculose avant 2001 ou tuberculine). Le but est de maintenir leur disponibilité effective.

**4. Type 4 – Médicaments Vétérinaires Immunologiques (MVI) ou réactifs de diagnostic *in vitro* (IVD) qui n'existent pas (EXI T) (cf. le vaccin contre la peste aviaire, en particulier le type H5N1).**

Le but est de définir les objectifs d'utilisation compatibles afin de promouvoir le développement des produits adaptés.

L'analyse précédente permet d'identifier la cause essentielle de non disponibilité effective pour le contrôle et/ou le diagnostic d'affections importantes. La plupart d'entre elles appartiennent à la liste des MARC et MADO, actuellement en vigueur ; néanmoins d'autres affections (ex : paratuberculose, fièvre Q) sont susceptibles d'être incorporées dans ces listes. Il conviendra donc, dans le futur, d'entreprendre un recensement plus exhaustif et plus prospectif des affections pour lesquelles les outils de contrôle et/ou de diagnostic ne pourraient pas être disponibles, conformément à la typologie présentée dans le tableau I.

Tableau I : Typologie de la disponibilité effective des produits biologiques

TYPE	Existence « EXI »	Reconnaissance officielle « RECO »	Compatibilité du produit biologique aux objectifs d'utilisation « OBJ »	TAUX UTILISATION	EXEMPLES ACTUELS
TYPE 1	Oui (+)	Non (AMM UE incompatible)	Oui	Fort	Vaccin bluetongue
		Non (y compris AMM historique)	Oui	Faible	Vaccin botulisme
TYPE 2	Oui (+)	Non	Non		Caractérisation des milieux d'isolement des salmonelles
		Oui	Non		Vaccin fièvre Q phase II (Pas de limitation d'excrétion)
TYPE 3	Oui (+)	Oui	Oui	Faible ou en diminution	Tuberculine
TYPE 4	Non (-)				Produit de diagnostic du botulisme

Par ailleurs, un produit biologique (MVI ou IVD) peut passer d'un type à un autre, selon un processus plus ou moins complexe aboutissant à une disponibilité effective (DE +). Ainsi un produit de type 4 peut, grâce à un effort de recherche et de développement, passer dans la catégorie 1 (EXI + et OBJ +) mais y rester bloqué par absence de reconnaissance (RECO – en France par absence de titulaire d'AMM valable en France). Un produit de type 3 dont la fabrication ne serait plus assurée pourrait, dans le cadre d'un nouveau procédé de fabrication, passer dans la catégorie 2 (OBJ -) par perte de qualités intrinsèques nécessaires à sa reconnaissance officielle (RECO -).

### **5.5 Pistes de réflexion en ce qui concerne les solutions**

L'évolution des marchés mondiaux ne permet plus de disposer aussi facilement que par le passé de produits de première nécessité pour lesquels le marché est ou va devenir, financièrement inintéressant pour les industriels.

Lors de l'utilisation de vaccins et/ou de kits de diagnostic, le résultat attendu est la disparition de la pathologie visée. En pratique, même si la pathologie peut ne pas disparaître, son incidence risque de devenir faible si les mesures mises en place sont couronnées de succès. A titre d'exemples, on peut citer la fièvre aphteuse, la brucellose, la tuberculose... De ce fait, le marché atteindra tôt ou tard le seuil de non-rentabilité pour les fabricants.

Dans le cas d'affections apparaissant de façon sporadique mais récurrente, c'est l'absence de prévisibilité du marché qui empêchera le fabricant de s'engager dans l'élaboration et la production de produits (MVI et/ou kit de diagnostic *in vitro*).

#### **5.5.1 Solutions pour les médicaments immunologiques (vaccins et diagnostic *in vivo*)**

##### 5.5.1.1 Le concept « Minor use – minor species » (MUMS)

*Rappel historique succinct*

Un médicament vétérinaire ne peut faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché pour une ou plusieurs espèces productrices de denrées alimentaires, sauf si les substances pharmacologiquement actives qu'il contient figurent dans une des annexes I à III du règlement des limites maximales de résidus (LMR) (article 6 de la directive 2004/28/CE). Cette inscription dans l'une des annexes repose sur une évaluation basée sur un dossier scientifique (dossier LMR) dont l'élaboration est très lourde et très onéreuse pour l'industrie pharmaceutique. En conséquence, n'ont été défendues que les substances pharmacologiquement actives présentant un intérêt certain pour leur détenteur.

Devant ce constat, le CVMP (Comité des Médicaments Vétérinaires) a réagi dès 1997, en essayant de fixer les modalités permettant d'une part, d'étendre les LMR établies pour une espèce dite majeure à une espèce dite mineure (notamment sur la base des populations au sein de l'Union Européenne), et d'envisager d'autre part, les modalités d'élaboration d'un dossier d'AMM pour un médicament destiné à ces espèces mineures et contenant de telles molécules (et donc sans disposer formellement des études LMR normalement exigées). Les travaux du CVMP sur cette question sont toujours en cours, mais plusieurs documents ont été adoptés depuis cette date.

Cette approche n'a pas encore reçu l'aval de la Commission Européenne. Par ailleurs, le CVMP étant un comité scientifique sans aucun pouvoir décisionnel, les documents adoptés n'ont à ce jour aucune valeur juridique, et ne peuvent donc pas être appliqués.

### *Conséquences*

Le concept des MUMS découle d'une démarche initiée dans le domaine des médicaments chimiques, et n'est pas applicable en l'état aux médicaments immunologiques. Si une démarche similaire devait être initiée dans le domaine des médicaments immunologiques, il conviendrait d'élaborer une liste des MUMS pour les médicaments immunologiques et d'en déduire les espèces/affections concernées.

Le fait d'établir une liste de MUMS ne préjuge en rien du contenu du dossier d'AMM, qui doit répondre aux exigences de la Directive 2001/82/CE, que ce soit pour les médicaments chimiques ou immunologiques. Le CVMP travaille actuellement sur les possibilités d'allègement des dossiers d'AMM chimiques. Rien de tel n'existe à l'heure actuelle dans le domaine des médicaments immunologiques. Le gain certain de la démarche « MUMS » pour les médicaments chimiques (absence de frais liés aux études scientifiques fournies dans les dossiers LMR et au dépôt du dossier) ne trouve pas de correspondance dans le domaine des médicaments immunologiques.

Même en admettant qu'une liste MUMS ait pu être établie et validée par la Commission Européenne pour les médicaments immunologiques, cette démarche risque d'être d'un intérêt limité dans le cadre de cette autosaisine : en effet, le marché doit assurer le retour sur investissement consenti par un fabricant pour la production d'un médicament immunologique (installations aux normes, achat et maintenance du matériel et des matières premières, coût de production, coût du personnel...). Si le marché est insuffisant, (tuberculine, brucelline par exemple), une mesure type MUMS pourrait ne pas être suffisamment incitative.

Il n'en demeure pas moins que le concept des MUMS peut présenter un intérêt pour les médicaments immunologiques dans certains cas (par exemple, vaccins pour canards ou pour poissons) : il convient de continuer la réflexion et les travaux sur le sujet, mais ils doivent être menés d'emblée au niveau européen, de manière à trouver une position commune non contestée d'un point de vue juridique par un Etat Membre, les MUMS constituant de fait une dérogation à la réglementation en vigueur.

Le concept MUMS ne devrait donc pas apporter de solution globale et rapidement efficace pour la disponibilité effective de MVI.

#### 5.5.1.2 Application de la « cascade »

Les articles 10 et 11 de la Directive 2004/28/CE permettent, à titre exceptionnel et sous certaines conditions, l'utilisation de médicaments ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché pour l'espèce et la pathologie considérées. Pour les animaux de rente, cette mesure est assortie d'un temps d'attente forfaitaire. Même si ce concept peut être une solution dans certains cas, son impact sur la disponibilité des médicaments vétérinaires immunologiques semble limité, car :

- les fabricants de médicaments vétérinaires immunologiques sont très peu nombreux et les firmes ont d'emblée une vocation internationale. Les produits disponibles dans les autres Etats membres proviennent des mêmes fabricants que ceux disponibles en France. Or, le marché français constitue souvent un marché important, pour quasiment tous les produits. De ce fait, si un médicament vétérinaire immunologique n'existe plus en France, il peut également avoir disparu des autres Etats membres ;
- les médicaments vétérinaires immunologiques sont des produits très ciblés, car les vaccins utilisables chez plus d'une espèce animale sont relativement rares. Ils concernent essentiellement des vaccins antibactériens (rares en soi). En outre, en l'absence de données en matière d'innocuité et d'efficacité, des extrapolations d'une espèce animale à une autre sont pour le moins hasardeuses, sinon dangereuses ;
- enfin, cette mesure vise essentiellement à aider les praticiens dans leur exercice quotidien de la médecine vétérinaire, en clientèle. Elle n'est guère adaptée aux programmes officiels de prévention, de contrôle ou d'éradication en santé animale, qui ne peuvent s'accommoder d'une situation dans laquelle les médicaments vétérinaires immunologiques ne peuvent être disponibles que de façon aléatoire, et à titre exceptionnel uniquement.

#### 5.5.1.3 Autorisation de vente aux professionnels-Autorisation temporaire d'utilisation (ATVAP/ATU)

L'article 8 de la Directive 2004/28/CE prévoit qu'en cas de maladies épizootiques graves, les États membres peuvent provisoirement permettre l'utilisation de médicament vétérinaire immunologique sans autorisation de mise sur le marché, en l'absence de médicaments adéquats et après avoir informé la Commission des conditions détaillées d'utilisation. Là encore, ce concept peut être une solution dans certains cas, mais son application peut présenter des difficultés parfois insurmontables. En effet :

- l'application de cette mesure suppose que le médicament vétérinaire immunologique utilisable dans ce cadre existe quelque part dans le monde, ce qui n'est pas acquis d'emblée. Nous retrouvons partiellement la problématique exposée dans le chapitre traitant de la cascade, même si le champ d'investigation s'étend désormais également aux pays hors UE ;
- elle suppose également que la distribution se fasse *via* un établissement agréé (en application de l'article L.5142-1 du Code de la Santé Publique), ce qui rend souvent l'exercice pour le moins délicat. En effet, l'octroi d'une telle autorisation suppose que l'établissement soit conforme aux codes des Bonnes Pratiques, sur la base d'inspections régulières. En pratique, l'industriel fabriquant le médicament vétérinaire immunologique se voit donc souvent obligé de passer par un intermédiaire agréé en France, ce qui suppose une série d'accords entre le fabricant et l'établissement agréé, dont le contrôle échappe entièrement aux services publics ;
- elle suppose également que la situation épidémiologique rende indispensable l'octroi d'une telle autorisation (phase d'éligibilité). Or, l'absence de définition des « maladies épizootiques graves » rend l'exercice pour le moins délicat. Ensuite, des données garantissant la qualité, l'innocuité et l'efficacité doivent être disponibles pour permettre la mise à disposition d'un médicament vétérinaire immunologique présentant des garanties minimales (phase d'évaluation). Or, l'expérience acquise dans ce domaine par l'ANMV montre clairement que des informations suffisantes sont très difficiles, voire impossibles à obtenir (quand elles existent).

Il convient également de noter le caractère provisoire de cette mesure d'autorisation. Une telle mesure ne peut donc pas, en principe, s'inscrire dans la durée.

Le dispositif ATVAP/ATU a par ailleurs vocation à rester d'usage limité en nombre de produits.

#### 5.5.1.4 Autovaccins

L'article L.5141-2 du Code de la Santé Publique définit l'autovaccin comme un «médicament vétérinaire immunologique fabriqué en vue de provoquer une immunité active à partir d'organismes pathogènes provenant d'un animal ou d'animaux d'un même élevage, inactivés et utilisés pour le

traitement de cet animal ou des animaux de cet élevage ». Cette définition n'autorise pas leur utilisation hors de l'élevage à partir duquel le germe a été isolé. En outre, la qualité, l'innocuité et l'efficacité des autovaccins ne sont pas vérifiées. De ce fait, l'usage de tels produits ne constitue en aucun cas une solution dans le cadre de la présente autosaisine.

#### 5.5.1.5 Promotion effective de la reconnaissance mutuelle entre Pays membres de l'UE.

La procédure de reconnaissance mutuelle permet de reconnaître l'évaluation scientifique faite par un Etat membre. Le législateur a voulu éviter la duplication du travail entre autorités compétentes. Cette mesure, certes séduisante, ne résiste pas aux faits : elle suppose que l'harmonisation de l'évaluation soit effective entre Etats membres, ce qui est loin d'être le cas à l'heure actuelle. Le point de la cotation des agences nationales de l'évaluation des médicaments de l'UE n'est pas à l'ordre du jour. Il convient donc de ne pas être trop optimiste sur l'efficacité de cette approche pour les médicaments vétérinaires immunologiques, y compris à terme.

#### 5.5.1.6 Efforts spécifiques et nouveaux

Au vu de l'ensemble des réflexions précédentes, les contraintes réglementaires existantes sur le médicament rendent la problématique très difficile à résoudre pour le médicament vétérinaire immunologique. Cela nous paraît donc requérir la prise en compte, au niveau national et/ou européen d'une nouvelle catégorie de médicaments vétérinaires immunologiques : les médicaments vétérinaires immunologiques existants et qualifiés, mais ne répondant pas aux exigences nationales ou communautaires, issus de nations/industriels dont le système de production et de qualification des produits peut donner un niveau de confiance comparable à celui du système actuel (vise les médicaments vétérinaires immunologiques de type 1, 2 et 3). Il nous apparaît encore plus important d'identifier des efforts ciblés en vue, d'une part de lever certains freins à la disponibilité effective des médicaments vétérinaires immunologiques identifiés par le gestionnaire, et d'autre part d'impulser une dynamique fédérant l'ensemble des acteurs sur ces solutions.

##### *Efforts proposés par type de médicaments vétérinaires immunologiques*

Pour les médicaments vétérinaires immunologiques de type 1, il conviendrait de rechercher activement l'information permettant le recensement des produits non disponibles ou susceptibles de le devenir en France, mais disposant d'une AMM (ou en cours de développement) dans les autres Etats membres de l'UE ainsi que chez les principaux Etats utilisateurs de vaccins vétérinaires (USA, Australie, Canada,...). Cette mesure devrait cibler les affections émergentes (West Nile, fièvre Q,...) ou les grandes épizooties pouvant atteindre le territoire national (peste bovine, clavelée,...). Ce recensement devrait permettre de collecter les informations sur la disponibilité des produits et leur qualité et ainsi contribuer à identifier ceux qui devront faire l'objet d'un effort spécifique.

En ce qui concerne les médicaments vétérinaires immunologiques de type 2 et 3, il faudrait aider aux développements technologiques et/ou à l'obtention de l'AMM en soutenant la constitution d'un dossier adéquat (garanties de qualité, expérimentations efficacité et innocuité).

Concernant les médicaments vétérinaires immunologiques de type 4, l'action essentielle passe par l'incitation à la recherche et au développement à l'initiative de l'Etat.

##### *Appel à la notion de contrat pour les médicaments vétérinaires immunologiques de type 2 et 3*

La situation particulière des médicaments vétérinaires immunologiques de type 2 et 3 appelle une intervention de l'Etat afin de garantir *in fine* la disponibilité effective de ce type de médicament vétérinaire immunologique qui ne peut dépendre uniquement de l'initiative des fabricants.

La solution la plus réaliste dans nombre de situations relevées passerait par un accord contractuel entre l'Etat et le fabricant. L'élaboration du contrat devrait comprendre plusieurs étapes qui peuvent schématiquement se résumer comme suit :

- définir les produits (vaccins et/ou de produits de diagnostic) nécessaires à la gestion des pathologies dont le contrôle par l'Etat ou sous sa garantie s'avère indispensable ; l'analyse

coût/bénéfice pourrait aider à la détermination des médicaments vétérinaires immunologiques devant faire l'objet d'une aide particulière dans un cadre contractuel ;

- identifier un ou plusieurs laboratoires privés ou publics susceptibles de produire les vaccins précédemment listés.

Pour chacun des produits retenus, il faudrait établir, en lien avec le fabricant, un cahier des charges adapté pour chacune des actions possibles :

- recherche et développement ;
- identifier les compétences additionnelles particulières nécessaires ;
- aide à la constitution d'un dossier d'AMM ;
- adaptation de la fabrication au stade industriel.

De ce fait, le contrat entre le fabricant et l'Etat engagerait :

- le fabricant à respecter les conditions prévues par le cahier de charge ;
- l'Etat à garantir les marchés correspondants y compris en terme d'assurances vis-à-vis d'éventuels effets secondaires.

L'ensemble de ces mesures pourrait également être mis en oeuvre dans le cadre de l'initiative de la CE intitulée « Plate-forme technologique globale pour la santé animale » lancée au mois de décembre 2004.

### **5.5.2 Solutions pour les tests de diagnostic *in vitro***

L'absence d'exigences réglementaires aussi contraignantes que celles imposées aux médicaments vétérinaires immunologiques permet d'envisager plus facilement la mise en œuvre de solutions efficaces pour les produits identifiés comme critiques par le gestionnaire.

L'importance stratégique croissante de ces tests (couple produits-méthode) dans la mise en œuvre efficace des politiques de santé publique vétérinaire devrait amener à les considérer comme d'importance au moins égale, sinon supérieure, en termes de priorités d'action.

Les tests utilisables pour le dépistage et le contrôle des MARC et/ou le dépistage des MADO peuvent appartenir à l'un quelconque des types décrits.

#### **5.5.2.1 Connaissance de l'existence de produits diagnostiques critiques**

- identification par le gestionnaire des produits diagnostiques considérés comme critiques ;
- développement d'un système d'information permettant à chacun des fournisseurs potentiels de connaître les besoins en matière de réactifs critiques et de se faire connaître.

#### **5.5.2.2 Incitation à la recherche et développement (R et D) et à la production de produits critiques non disponibles**

La solution qui paraît la plus envisageable est la contractualisation avec certains laboratoires privés ou publics en vue de produire les outils non disponibles (y compris l'affectation des moyens financiers).

#### **5.5.2.3 Garanties par contrat, le cas échéant, d'un taux minimum d'utilisation pour certains réactifs existants et dont le taux d'utilisation décroît inéluctablement en fonction des progrès de la lutte.**

#### **5.5.2.4 Caractérisation des performances des produits de diagnostic *in vitro* existants**

Cette caractérisation nécessite les mesures suivantes :

- désignation d'un laboratoire national de référence officiel pour tout ce qui est considéré comme critique, et la description précise de ses missions (contrat publié), y compris les moyens nécessaires (cahier des charges) ;



- définition de référentiels d'évaluation des produits permettant la caractérisation des performances des produits de diagnostic par le(s) LNR désignés ou par une instance indépendante compétente en évaluation de réactifs (y compris soutien financier nécessaire). Le niveau de cette caractérisation pourrait être adapté à l'importance des outils dans la gestion de telle ou telle affection (contrôle lot par lot, contrôle initial, simple dossier) et être confiée à des instances disposant des moyens de garantir l'exécution de ces missions (LNR, autre instance indépendante, etc.).

#### 5.5.2.5 Particularités de la mise en œuvre du diagnostic *in vitro*

Le gestionnaire utilise au final un résultat d'analyse produit à l'aide d'un réactif de diagnostic *in vitro* : On ne peut donc considérer seule la disponibilité de produits de diagnostic *in vitro*, si ces produits ne font pas l'objet d'une évaluation de leur qualité, d'un suivi (réactovigilance), et d'un contrôle de la qualité de leur utilisation.

D'où la préconisation, pour chaque application critique, de la définition d'un trépied fonctionnel :

1. désignation d'un LNR dont les missions seraient claires pour l'ensemble des acteurs ;
2. désignation de laboratoire(s) d'application(s) (évaluation de la capacité via EILA si le LNR ne peut suffire à répondre aux demandes d'analyses) ;
3. adoption d'une méthode d'analyse (dès que possible normalisée), opposable aux tiers si nécessaire.

#### 5.5.2.6 Action à porter au niveau européen

Pour les tests de diagnostic *in vitro*, il conviendrait de faire transcrire les normes AFNOR en normes européennes afin de garantir durablement la disponibilité des couples méthode/produit(s).

### **5.5.3 Récapitulatif des solutions pour les médicaments vétérinaires immunologiques et les produits de diagnostic *in vitro***

Certaines solutions évoquées concernent les quatre types de produits et ne sont donc pas reportées dans les tableaux suivants, en particulier la connaissance de l'existence de produits critiques et les particularités de la mise en œuvre du diagnostic *in vitro*.

**Tableau II : Quelques solutions possibles pour augmenter la disponibilité des médicaments immunologiques (MVI)**

TYPE	Existence « EXI »	Reconnaissance officielle « RECO »	Compatibilité du produit biologique aux objectifs d'utilisation « OBJ »	TAUX UTILISATION	TYPES DE SOLUTION
TYPE 1	Oui (+)	Non (AMM UE incompatible)	Oui	Fort	Recensement des produits existants hors UE Aides sur la constitution du dossier Garanties Etat/UE sur éventuels effets indésirables
		Non (y compris AMM historique UE compatible)	Oui	Faible	Contrat en partenariat avec le fabricant pour la reprise de l'AMM historique Aides sur la constitution dossier de reconnaissance MUMS
TYPE 2	Oui (+)	Non	Non		Aide à la R et D Contrat <i>ad hoc</i>
		Oui	Non		Aide à la R et D pour passage en type 1 Contrat <i>ad hoc</i>
TYPE 3	Oui (+)	Oui	Oui	Faible ou en diminution	Garantie par contrat, de la disponibilité du produit Contrat <i>ad hoc</i> . Pour les vaccins, voir en plus type 2
TYPE 4	Non (-)				Aide à la recherche pour obtenir un statut OBJ +

**Tableau III Quelques solutions possibles pour augmenter la disponibilité des réactifs de diagnostic *in vitro* (IVD)**

TYPE	Existence « EXI »	Reconnaissance officielle « RECO » (Evaluation externe de la qualité)	Compatibilité du produit biologique aux objectifs d'utilisation « OBJ »	TAUX UTILISATION	TYPES DE SOLUTION
TYPE 1	Oui (+)	Non	Oui	Fort	Normalisation européenne des méthodes AFNOR Promouvoir évaluation externe de la qualité
		Non	Oui	Faible	Normalisation européenne des méthodes AFNOR Promouvoir évaluation externe de la qualité Garantie par contrat, de la disponibilité du produit et des laboratoires d'application (garantie prix/volumes)
TYPE 2	Oui (+)	Non	Non		Aide à la R et D
		Oui	Non		Aide à la R et D pour passage en type 1.
TYPE 3	Oui (+)	Oui	Oui	Faible ou en diminution	Garantie par contrat de la disponibilité du produit (garantie Prix/volumes) Normalisation européenne des méthodes AFNOR
TYPE 4	Non (-)				Aide à la R et D Partenariat avec un opérateur

## 5.6 Relevé non exhaustif de situations potentiellement critiques (en vue d'aide méthodologique)

Il appartiendra au gestionnaire de trouver les moyens les plus aptes à réaliser un relevé exhaustif pour les situations qu'il retiendra, y compris leur actualisation (tout ou partie des MARC et MADDO, autres cas).

### 5.6.1 Méthodologie d'approche de la criticité.

Deux types de critères qualitatifs sont proposés, l'un d'inclusion, l'autre de cotation :

- critère « Santé » (critère d'inclusion) : intérêt en terme de Santé publique (zoonose/alertes biotox)/ Santé animale (maladies de la liste A OIE ; garanties conventionnelles). Ce critère devrait amener à considérer au minimum la liste des MARC et MADDO dans le relevé des situations potentiellement critiques ;
- critère « disponibilité effective » (critère de cotation qualitatif) : les critères de disponibilité des médicaments vétérinaires immunologiques et des produits de diagnostic *in vitro* sont présentés dans le tableau IV :

En complément, il apparaît utile de proposer l'analyse suivante sur l'intérêt d'une contractualisation.

**Tableau IV : Critères de disponibilité des vaccins et des produits de diagnostic *in vivo* et des produits de diagnostic de laboratoire *in vitro***

	0 : absence 1 : présence	VACCINS ET PRODUITS DE DIAGNOSTIC ( <i>in vivo</i> ) (statut de médicaments)	PRODUITS DE DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE ( <i>in vitro</i> )
Existence (E) & Evaluation externe de la Qualité (Q)	E0	pas de vaccin ou produit de diagnostic <i>in vivo</i>	pas de moyen de diagnostic
	E1 / Q0	vaccin / produit <b>existant mais non conforme</b> à la législation européenne ou française	diagnostic existant <b>sans évaluation externe</b> de la qualité
	E1 / Q1	vaccin / produit <b>existant, conforme</b> à la législation européenne ou à la législation française (AMM)	diagnostic <b>existant avec évaluation externe</b> de la qualité
Contractualisation (C)	0 : non indispensable 1 : indispensable		
	C0	contractualisation non indispensable	contractualisation non indispensable
	C1	contractualisation indispensable	contractualisation indispensable

### 5.6.2 Tableaux types relevant quelques affections/maladies concernées, retenues en raison de leur actualité et de leur gravité

Les listes établies ci-après rassemblent, à titre d'exemples, quelques maladies animales pour lesquelles des insuffisances récentes de disponibilité en produits vaccinaux ou de diagnostic ont été clairement identifiées, ces insuffisances constituant un enjeu stratégique ou opérationnel immédiat.

L'expérience a montré qu'une non disponibilité – en vaccins, ou en produits de diagnostic – a pu constituer un facteur limitant, voire aggravant, dans la lutte contre des affections sur tout ou partie du territoire français. Cette non-disponibilité peut également constituer une entrave substantielle aux mesures sanitaires mises en œuvre par le Législateur ou par les organismes de défense sanitaire.

Aucune avancée récente en matière d'épidémiologie, de thérapeutique ou de prophylaxie ne permet de penser que de tels faits ne se reproduiront pas.

Enrichies et mises à jour régulièrement, ces listes devraient constituer un outil précieux d'information, et de gestion des MARC et des MADO.

Pour une affection, seuls les produits dont la disponibilité a été jugée critique seront relevés (par exemple, pour le botulisme, la liste de test n'a pas vocation d'exhaustivité).

**Tableau V : Tableaux types relevant quelques affections/maladies concernées, retenues en raison de leur actualité et de leur gravité**

**V 1 Maladies animales réputées contagieuses (MARC)**

DENOMINATION	ESPECES	DISPONIBILITE D'UN VACCIN	DISPONIBILITE D'UN DIAGNOSTIC IN VIVO	DISPONIBILITE D'UN TEST IN VITRO	PARAMETRES LIMITANTS
Botulisme	Oiseaux domestiques	Sans objet	Sans objet	E0 / Q0 / C1	Absence de sérums neutralisants spécifiques (types A, B, C, D, E)
Brucellose	Toutes espèces de mammifères domestiques et sauvages	E1 / Q1 / C0 (ruminants)	E1 / Q1 / C1	Sérum (E1/Q1/C1) Lait (E1/Q1/C1)	Disponibilité de la brucelline Antigène pour le Ring test (peu coûteux)
Fièvre catarrhale du mouton	Ruminants	E1 / Q0 / C0	Sans objet	E1 / Q1 / C0	Nécessité d'un vaccin avec AMM
Fièvre charbonneuse	Toutes espèces de mammifères	E1 / C0	Sans objet	E0	Disponibilité effective du vaccin (AMM)
Influenza aviaire	Toutes espèces d'oiseaux	E1 / Q0 / C1	Sans objet	E1 / Q1 / C0	IVD : Reconnaissance européenne de la technique MVI : Disponibilité d'un vaccin IAHP en cas d'urgence (contractualisation)
Salmonellose due à <i>S. Enteritidis</i> et <i>S. Typhimurium</i>	<i>Gallus gallus</i>	E1 / Q1 / C0	Sans objet	E1/Q0/C0	Sans objet
Tuberculose due à <i>M. bovis</i> et à <i>M. tuberculosis</i>	Toutes espèces de mammifères	E0	E1 / Q1 / C1	E1 / Q0 / C0	Besoins en décroissance

**Existence (E) : 1 : présence, 0 : absence**

**Evaluation externe de la Qualité (Q) : 1 : présence, 0 : absence**

**Contractualisation (C) : 1 indispensable, 0 non indispensable**

## V 2 Maladies animales à déclaration obligatoire (MADO)

DENOMINATION	ESPECES	DISPONIBILITE D'UN VACCIN	DISPONIBILITE D'UN DIAGNOSTIC <i>in vivo</i>	DISPONIBILITE D'UN DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE	PARAMETRES LIMITANTS
Chlamyphilose aviaire due à <i>C. psittaci</i>	Oiseaux	E0	Sans objet	E1 / Q0 / C0	Antigènes disponibles usage dérivé du médical-
Fièvre Q	Bovins, ovins, caprins	E1 / Q0 / C0 (phase I)	Sans objet	E1/Q0/C0	Statut réglementaire du vaccin existant

**Existence (E) : 1 : présence, 0 : absence**

**Evaluation externe de la Qualité (Q) : 1 : présence, 0 : absence**

**Contractualisation (C) : 1 indispensable, 0 non indispensable**

## V 3 AUTRES MALADIES

DENOMINATION	ESPECES	DISPONIBILITE D'UN VACCIN	DISPONIBILITE D'UN DIAGNOSTIC <i>in vivo</i>	DISPONIBILITE D'UN DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE	PARAMETRES LIMITANTS
Botulisme	Bovins	E1 / Q0 / C0	Sans objet	E0 / Q0 / C0	Absence de sérums neutralisants spécifiques (types A, B, C, D, E)
Paratuberculose	Bovins, ovins, caprins	E1 / Q0 / C0	E0 / Q0 / C0 Johnine non disponible	E1 / Q0 / C0	Vaccin indisponible en France depuis 2001

**Existence (E) : 1 : présence, 0 : absence**

**Evaluation externe de la Qualité (Q) : 1 : présence, 0 : absence**

**Contractualisation (C) : 1 indispensable, 0 non indispensable**

## **6 Conclusions**

La disponibilité des produits biologiques de diagnostic et de prévention des maladies animales n'a été, pendant longtemps, limitée que par le développement des connaissances.

En revanche, depuis plus d'une dizaine d'années, les effets conjugués de l'évolution des maladies transmissibles (émergence, régression, éradication), des exigences réglementaires et des contraintes internes et externes aux fabricants, ont induit pour les médicaments vétérinaires immunologiques une baisse de leur disponibilité.

Deux conséquences principales peuvent d'ores et déjà être décrites :

- d'une part, un nombre croissant de médicaments vétérinaires immunologiques n'est plus disponible que dans un cadre dérogatoire (ex : vaccin bluetongue) ;
- d'autre part, un certain nombre de vaccins a purement disparu du marché français (vaccin contre le charbon bactérien) et d'autres médicaments vétérinaires immunologiques pourraient connaître le même sort en 2005 (Brucelline).

Par ailleurs, le même type de situation est en train de se développer pour les produits de diagnostic *in vitro* (IVD) avec disparition de certains outils (diagnostic du botulisme, par exemple), menaces d'évolution non maîtrisée (influenza aviaire, brucellose bovine), absence de certification des performances (salmonelloses aviaires).

Ces constatations limitées à des MARC et à des MADO, reconnues en France, pourraient être étendues à d'autres infections significatives présentes sur le territoire national comme la paratuberculose (disparition du vaccin) ou la fièvre Q (non disponibilité, dans le cadre de l'AMM d'un vaccin contrôlant efficacement l'excrétion), mais aussi à des MARC encore absentes de l'UE comme la peste aviaire (en particulier de type H5N1), la clavelée ou la peste bovine.

L'analyse des facteurs déterminants de la non disponibilité effective permet d'identifier trois composantes essentielles pour les médicaments vétérinaires immunologiques et les produits de diagnostic *in vitro* :

- l'existence ;
- la reconnaissance officielle (AMM valable en France pour les médicaments vétérinaires immunologiques, évaluation externe de la qualité pour les produits de diagnostic *in vitro*) ;
- la compatibilité du produit biologique avec les objectifs d'utilisation, notamment aux exigences sanitaires.

Leur combinaison permet de décrire quatre grands types de situation conduisant à la non disponibilité effective.

A partir de cette analyse, pour les médicaments vétérinaires immunologiques, ont été étudiées, d'une part des solutions envisageables dans le cadre actuel de la réglementation, d'autre part des propositions originales.

En ce qui concerne les premières, aucune d'entre elles (MUMS, cascade, ATVAP/ATU, autovaccins,...) ne permet de garantir une disponibilité conforme :

- au cadre réglementaire général (AMM valable en France) et/ou
- au progrès des connaissances et/ou
- aux exigences d'innocuité et d'efficacité qui s'imposent pour des produits utilisés dans le cadre de la surveillance et du contrôle des MARC.

Pour chaque type de médicament vétérinaire immunologique des démarches spécifiques et nouvelles sont proposées dont la plupart pourraient être intégrées au plan européen dans le cadre de la « Plateforme technologique globale pour la santé animale » (Global Technology Platform for Animal Health - GTPAH), initiative lancée par la Communauté européenne le 16 décembre 2004, à l'instigation de l'industrie pharmaceutique vétérinaire.

La même démarche a été mise en œuvre pour les produits de diagnostic *in vitro* et pourrait aussi s'intégrer à la GTPAH puisque le Commissaire européen, pour la santé et la protection du consommateur, a indiqué que la GTPAH « va créer un partenariat [entre les firmes vétérinaires, pharmaceutiques et biotechnologiques, les institutions de recherche, le monde financier et les autorités de régulation] couvrant la chaîne entière, de l'innovation jusqu'à la fourniture de nouveaux vaccins et tests ».

## 7 Recommandations

Dans cette perspective, le groupe de travail propose un abord différencié et adapté à chaque type de produits, d'une part pour les médicaments vétérinaires immunologiques et d'autre part pour les produits de diagnostic *in vitro*. Par ailleurs, l'établissement de listes recensant les affections pour lesquelles les problèmes de disponibilité sont significatifs, pourrait constituer pour le gestionnaire le premier pas d'une démarche visant à hiérarchiser les priorités dans ce domaine.

Au total, l'analyse des facteurs intervenant sur la disponibilité des produits biologiques de diagnostic et de prévention a permis de mesurer les limites des solutions existantes et d'en proposer de nouvelles :

1. Concernant les médicaments vétérinaires immunologiques, la complexité des réglementations et les comportements des différents acteurs ont amené à satisfaire certains des besoins de produits en recourant au système des ATU de manière régulière, voire systématique, la dérogation devenant ainsi la règle..

Pour autant, même si ce système permet une évaluation risque/bénéfice, il ne peut, à lui seul et durablement, fonder une politique de « disponibilité des médicaments vétérinaires immunologiques ». Il ne permet, au mieux, que de traiter des ajustements les plus urgents, sur la base d'une demande des industriels. Quant aux autres solutions évoquées, aucune ne paraît pouvoir apporter une solution efficace à la problématique dans le cadre européen ou français. En particulier, certaines interventions pourraient laisser penser aux autorités que les autovaccins constituent une solution à ce type de difficulté. Cela paraît non seulement être une illusion, mais un danger considérable en terme de sécurité.

Il paraît donc essentiel de mettre en œuvre des efforts ciblés en vue, d'une part, de lever certains freins à la disponibilité effective de médicaments vétérinaires immunologiques essentiels dûment identifiés par le gestionnaire, et d'autre part, d'impulser une dynamique fédérant l'ensemble des acteurs sur ces solutions. Cette impulsion est de la responsabilité de l'Etat pour ce qui concerne ses besoins (MARC, MADO, autres sujets d'intérêt national) ;

2. Concernant les produits de diagnostic *in vitro*, les experts perçoivent comme d'importance stratégique majeure la disponibilité des produits de diagnostic *in vitro* incluant la caractérisation de leurs performances, pour toute affection appartenant à la liste des MARC ou MADO. Les solutions proposées lui paraissent à ce titre devoir être toutes considérées avec la plus grande attention. (Transcription européenne des normes AFNOR, Promotion de l'évaluation externe de la qualité, Aide à la R et D, Garantie par contrat de la disponibilité des produits, partenariats avec des opérateurs)

En résumé, concernant le choix des solutions à adopter pour les MVI et les IVD, la **voie de la contractualisation** paraît, pour certains produits, intéressante voire indispensable. **L'aide à la recherche et au développement** constitue également une piste de solution pour des produits inexistant.

Par ailleurs, il paraît aussi essentiel de procéder, dans un premier temps, **au recensement des besoins et des problèmes de disponibilité aussi bien pour les médicaments vétérinaires immunologiques que les produits de diagnostic *in vitro*, pour les affections prioritaires**, c'est-à-dire au minimum celles appartenant aux catégories MARC et MADO. La publication des besoins pourrait faciliter la déclaration d'intérêt de laboratoires publics ou privés à les satisfaire. Cette première étape pourrait également nourrir ultérieurement la réflexion contribuant à la définition d'une stratégie dont tout ou partie pourrait s'intégrer dans l'initiative de la « Plate-forme technologique globale pour la santé animale » ou GTPAH lancée au mois de décembre 2004 par la Commission européenne.

## 8 Annexes (références bibliographiques, sources, etc.)

- Rapport du Comité d'experts spécialisé « Santé animale » sur les maladies animales réputées contagieuses, maladies animales à déclaration obligatoire (saisines 2003-SA-0350 et 2003-SA-0351), octobre 2004.
- Bulletin épidémiologique Afssa n°11 décembre 2003.
- Disponibilité des médicaments vétérinaires. Journée Afssa-ANMV Maisons-Alfort 1<sup>er</sup> juillet 2004.
- Considering of alternative licensing procedures for vaccines for minor species, minor indications and autogenous/autologous products C. Jungbäck Editor, Development in Biological Standardization, Vol 117, 2003.
- Global perspectives on MUMS, Animal Pharm, 2004, 552, 10-11.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.