

Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM. Rapport annuel 2016

Jean-Pierre Orand, Sylviane Laurentie, Mickaelle Sachet, Luc Charles, Flore Demay, Nathalie Legrand, Delphine Barbot, Sandrine Rougier

▶ **To cite this version:**

Jean-Pierre Orand, Sylviane Laurentie, Mickaelle Sachet, Luc Charles, Flore Demay, et al.. Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM. Rapport annuel 2016. [Rapport de recherche] Anses ANMV. 2017, pp.1-62. anses-01681174

HAL Id: anses-01681174

https://anses.hal.science/anses-01681174

Submitted on 18 Jan 2018

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

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

anses
agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail

Connaître, évaluer, protéger

Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM

Rapport annuel 2016

Novembre 2017 — Édition scientifique



anses
agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail

Connaître, évaluer, protéger

Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM

Rapport annuel 2016

Novembre 2017 Édition scientifique

Rédaction : Anses-Agence nationale du médicament vétérinaire
Jean-Pierre ORAND, Sylviane LAURENTIE, Mickaëlle SACHET,
Luc CHARLES, Flore DEMAY, Nathalie LEGRAND, Delphine BARBOT, Sandrine ROUGIER

SOMMAIRE

SOMMAIRE 1
RESUME 3
INTRODUCTION 5
I. La surveillance des établissements : principe, organisation et résultats 7
A. L'autorisation et la responsabilité des établissements 7
1. Principes 7
2. Responsabilité 8
B. Bilan 2016 8
1. Situation en 2016 8
2. Activité 9
C. L'inspection des établissements 9
1. Modalités 9
2. Les actes d'inspection 10
3. Les suites de l'inspection 10
4. Une stratégie d'inspection basée sur l'analyse de risque 11
5. Bilan 2016 11
D. Perspectives 2017 14
II. La surveillance du marché : actions et résultats 16
A. Contrôle de la qualité des médicaments vétérinaires 16
1. Evaluation des défauts qualité et rappels de lots 16
2. Contrôle analytique de la qualité des médicaments vétérinaires en laboratoire 19
B. Contrôle de l'information relative aux médicaments 19
1. Contrôle de l'étiquetage et des notices 19
2. Contrôle de la publicité 20
C. Surveillance des falsifications de médicaments vétérinaires 21
D. Disponibilité des médicaments vétérinaires 22
1. Groupe de travail disponibilité du Réseau Français de Santé Animale 22
2. Ruptures d'approvisionnement 23
E. Perspectives 2017 25
III. La pharmacovigilance 26
A. Les donnees de pharmacovigilance 26

1. Les déclarants et les circuits de déclaration 26
2. Evolution du nombre de déclarations 26
B. Les cas graves et non graves chez les animaux en 2016 28
1. Répartition des cas par espèces 28
2. Répartition des effets indésirables déclarés par espèce et par classe thérapeutique 29
3. Répartition des cas par type d'information 31
4. Les utilisations hors RCP 34
C. Les actions specifiques 2016 35
1. La communication 35
2. Le suivi des autorisations 38
D. Le programme 2017 39
IV. Actions à l'international : rôle de centre collaborateur de l'OIE 40
C. Inspection 40
D. Laboratoire Contrôle de la qualité 41
CONCLUSION 42
ANNEXE 44
LES MODIFICATIONS D'AMM EN LIEN AVEC LA PHARMACOVIGILANCE ET NOTIFIEES EN 2016 44

RESUME

Le présent rapport s'attache à présenter les activités liées à la surveillance du marché post-AMM, englobant, le bilan d'activité de l'année 2016 pour la surveillance du marché des médicaments vétérinaires français et la pharmacovigilance.

Surveillance des établissements et du marché : présentation et bilan

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

En 2016, l'Anses-ANMV a suivi 523 établissements et ses inspecteurs en ont inspecté 66, dont 38 fabricants de médicaments vétérinaires, 12 distributeurs en gros de médicaments vétérinaires et 10 exploitants de médicaments vétérinaires. Sur ces 66 inspections, 11 ont été conduites de manière inopinée. Tous les établissements inspectés par les inspecteurs de l'Anses ont été évalués conformes à l'issue de la procédure contradictoire, trois établissements se sont mis en conformité après mise en demeure. Des sanctions financières ont été prononcées à l'encontre d'un établissement. L'analyse qualitative des résultats d'inspection montre que des progrès significatifs continuent d'être réalisés chez les fabricants en matière de surveillance et d'amélioration continue.

Chez les distributeurs en gros, on constate une amélioration de la maîtrise de la chaîne du froid ainsi que la mise en place, pour un certain nombre d'établissements, de la démarche de la gestion du risque qualité.
Chez les exploitants, le niveau de management de la qualité des médicaments vétérinaires est acceptable (retours/rappels, publicité, étiquetage, prise de commandes...) ; la logistique des médicaments thermosensibles et la gestion des réclamations restent, tout comme l'an dernier, perfectibles.

En 2016, 93 déclarations de défauts de qualité ont été reçues à l'Anses et 32 rappels de lots suivis. Le contrôle de l'étiquetage a porté sur 77 spécialités. 1089 documents publicitaires ont été examinés. Les déclarations de ruptures de marché ont porté majoritairement sur des vaccins et des antibiotiques.

En 2017, le plan d'inspections basé sur l'analyse de risque est assuré avec une équipe en pleine mutation suite au départ et renouvellement de plusieurs inspecteurs. Au sein de l'Unité Surveillance du marché, les activités courantes (contrôle de la publicité, de l'étiquetage et gestion des défauts qualité) sont maintenues, tout en renforçant la surveillance en marge du marché des médicaments vétérinaires (contrôle de la contrefaçon, qualification des produits frontières …).

Pharmacovigilance : le bilan 2016 des effets indésirables chez les animaux

Depuis 2011, le nombre de déclarations a augmenté de 46 %. En 2016, l'Anses-ANMV a enregistré dans sa base nationale 4113 cas d'effets indésirables chez les animaux, dont 51 % ont été jugés comme étant des effets indésirables graves[1].

Cette augmentation du nombre total de déclarations s'accompagne d'une évolution des circuits de déclaration avec notamment la poursuite de la montée en puissance de la transmission directe auprès de l'Anses-ANMV. En effet, ce circuit de transmission a encore augmenté de 24 % et les déclarants privilégient de plus en plus la télédéclaration (81 % des déclarations transmises directement à l'Anses-ANMV en 2016).
Plus de 90 % de ces déclarations sont envoyées par des vétérinaires praticiens. Celles transmises par les propriétaires d'animaux et les éleveurs représentent près de 8 %.

Comme les années précédentes, la très grande majorité des effets indésirables déclarés en 2016 concerne les carnivores domestiques avec près 80 % des déclarations pour les chiens et les chats. Les déclarations chez les bovins représentent 9 % des déclarations. Pour les autres espèces, les déclarations représentent moins de 3 % par espèce.
La part relative des différentes classes thérapeutiques impliquées varie en fonction des espèces considérées. Chez les chats, la classe thérapeutique la plus souvent citée concerne les antiparasitaires. Chez les chiens et les bovins, ce sont les vaccins qui sont le plus souvent mentionnés.

Les cas d'effets indésirables stricts chez l'animal sont toujours nettement prépondérants (89 %). Les suspicions de manque d'efficacité représentent près de 11 % des déclarations et les autres cas moins de 0,4 %. Toutefois, ces déclarations étant généralement des cas non graves, ils sont le plus souvent transmis à l'Anses-ANMV par les titulaires d'AMM, par l'intermédiaire de rapports périodiques et non au fur et à mesure de leur survenue.

Le nombre total de déclarations de manque d'efficacité a encore augmenté (406 en 2016 contre 363 en 2015). Cette augmentation concerne l'ensemble des principales espèces.
Cette évolution pourrait témoigner d'une meilleure sensibilisation des vétérinaires (et des éleveurs) à ce volet de la pharmacovigilance, du fait des actions de communication et de formation mises en place ces dernières années.

Dans le cadre de la promotion de la pharmacovigilance auprès des vétérinaires, l'Anses-ANMV a poursuivi en 2016 ses différentes actions de formation et de communication auprès des vétérinaires avec en particulier la publication d'une note sur la « Définition d'un cas grave de pharmacovigilance en filière de production organisée, d'un dossier complet sur les sur les anti-inflamatoires non stéroïdiens chez le chien.

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

INTRODUCTION

L'Anses-ANMV, autorité compétente française pour les médicaments vétérinaires, a pour mission de veiller à la mise à disposition des prescripteurs et des détenteurs d'animaux de médicaments vétérinaires **sûrs, efficaces et de bonne qualité**.
Pour cela, elle évalue et gère les risques à chaque étape de la chaine de commercialisation des médicaments vétérinaires en s'appuyant sur :

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

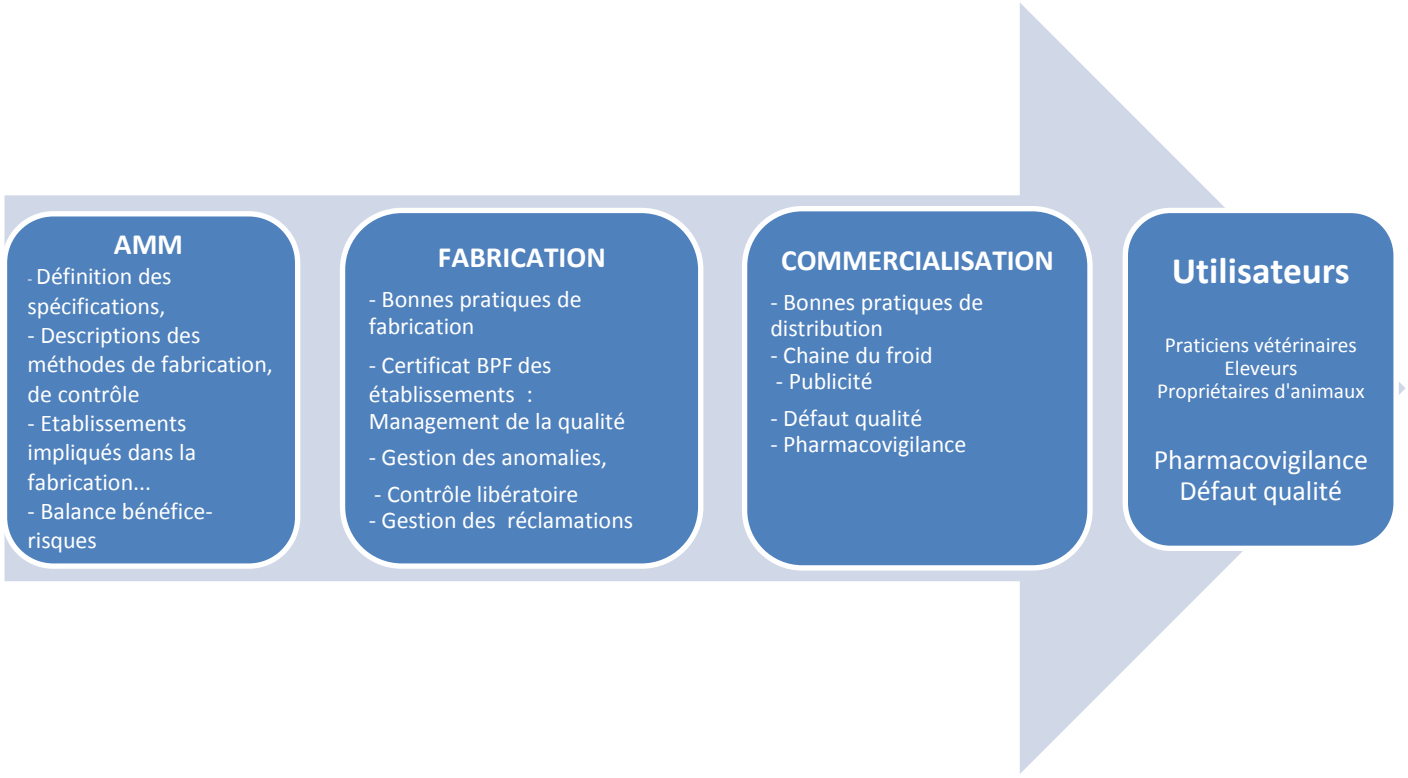


Figure 1 : Les étapes de la surveillance de la chaine de vie du médicament vétérinaire

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

Afin d'améliorer son efficacité et dans un souci d'amélioration continu et de management de la qualité, l'ANMV a développé de nouveaux outils notamment pour assurer la gestion des établissements, la détermination du plan d'inspections ainsi que la programmation du contrôle des médicaments vétérinaires. En effet, dans ces deux derniers cas par exemple, la programmation est basée sur une analyse de risque afin de garantir une qualité optimale des activités ainsi réalisées.
Les outils mis en place permettent d'assurer une meilleure efficacité et la robustesse des différents processus appliqués.

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

Le présent rapport fait part de l'ensemble des résultats pour l'année 2016, liés à la surveillance des médicaments (pharmacovigilance & surveillance du marché).

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

La règlementation applicable au médicament vétérinaire vise à **garantir l'intégrité du médicament tout au long de la chaine de distribution** et à **garantir sa qualité, son innocuité et son efficacité**.
En effet, par principe, un médicament ne peut être commercialisé que s'il a fait l'objet d'une autorisation, s'il a été fabriqué dans un établissement autorisé selon les modalités définies dans son autorisation, mis à disposition par l'intermédiaire d'un distributeur en gros autorisé pour cette activité à un ayant droit qui en assurera la délivrance. Les établissements intervenant dans la fabrication d'un médicament sont mentionnés dans son autorisation de mise sur le marché (AMM) et peuvent être situés hors de France.

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

A. L'autorisation et la responsabilité des établissements

1. Principes

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

La liste des établissements autorisés en Europe est publique et consultable sur le site de l'agence européenne du médicament (EMA), sous la forme d'une **base de données EudraGMDP**[2]. La liste des établissements pharmaceutiques vétérinaires situés en France est également consultable dans la base de données Etavet accessible sur le site de l'Anses[3].

L'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire est l'autorité compétente de l'état français pour délivrer les autorisations aux établissements vétérinaires français. L'ensemble du dispositif de gestion des établissements vétérinaires a été détaillé dans le rapport annuel de 2015[4].

[2] http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/common/searchSites.do
[3] http://www.etavet.anmv.anses.fr/
[4] https://www.anses.fr/fr/search/site/rapport%20annuel%202015%20pharmacovigilance?iso1=fr&iso2=en

2. Responsabilité

Afin d'assurer la garantie de la santé publique, les établissements, qu'ils soient fabricants, exploitants ou distributeurs en gros ont l'obligation de réaliser leurs activités en se conformant au respect des bonnes pratiques de fabrication/distribution. Les référentiels ont évolués en intégrant l'analyse de risque. Cela permet aux établissements de hiérarchiser les secteurs nécessitant une attention particulière. Les mesures qui en découlent sont proportionnées aux risques et aux activités réalisées.

Dans chaque établissement, le respect de ces obligations est placé sous la responsabilité d'un pharmacien ou d'un vétérinaire désigné, le **responsable pharmaceutique**.

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

B. Bilan 2016

1. Situation en 2016

Au 31 décembre 2016, 523 établissements pharmaceutiques vétérinaires bénéficient d'une autorisation d'ouverture pour une ou plusieurs activités. 221 établissements disposent également d'une autorisation délivrée par l'ANSM pour le médicament à usage humain dont 54 fabricants de médicaments, 7 exploitants et 160 distributeurs en gros.

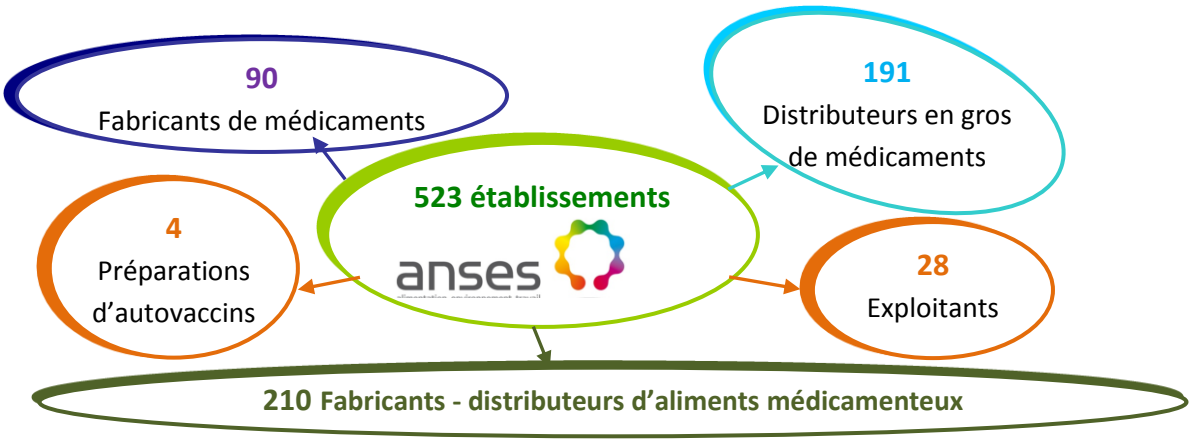


Figure 1 : répartition des établissements pharmaceutiques vétérinaires autorisés en France en 2016, selon leur activité principale.

La situation est très similaire à celle de 2015. En effet, l'année précédente, 529 établissements disposaient d'une autorisation d'ouverture, la répartition selon les activités étant très similaire à la situation décrite ci-dessus.

2. Activité

Le tableau ci-dessous présente, pour l'année 2016, le nombre de décisions délivrées ou refusées.

	Autorisation d'ouverture	Modification substantielle	Déclaration administrative
Délivrée	14[5]	60[6]	155[7]
Refusée	0	3	7 non prises en compte

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

C. L'inspection des établissements

Tous les opérateurs industriels intervenant dans la chaine pharmaceutique sont régulièrement inspectés par l'autorité compétente. Ces inspections visent à s'assurer de leur conformité à la règlementation et du respect de leurs obligations. Le détail du dispositif des inspections a été décrit dans le précédent rapport (rapport annuel 2015). Quelques grandes lignes sont néanmoins reprises dans le paragraphe suivant.

1. Modalités

L'inspection des établissements pharmaceutiques à activités vétérinaires exclusives sont du seul ressort de l'inspectorat de l'Anses-ANMV.
Les établissements de fabrication de médicaments vétérinaires mixtes, également autorisés pour la fabrication des médicaments à usage humain, sont inspectés par l'ANSM seul, ou par l'ANSM et l'Anses-ANMV en inspection conjointe ou par l'Anses-ANMV seule. D'autres missions d'inspection sont assurées par les pharmaciens inspecteurs des agences régionales de santé ou les inspecteurs des services déconcentrés du ministère en charge de l'agriculture.
L'inspection vise à établir un niveau de confiance dans la qualité des pratiques et à s'assurer de la maîtrise des risques liés aux activités des établissements.

La réalisation des missions d'inspection des établissements pharmaceutiques du champ de l'Anses-ANMV nécessite de disposer de personnels qualifiés et habilités. Pour cela, l'ANMV dispose d'un processus de qualification initiale de ses inspecteurs. Cette formation technique et juridique permet

[5] Dont 5 fabricants de médicaments vétérinaires, 7 exploitants ou distributeurs de médicaments vétérinaires et 2 fabricants d'aliments médicamenteux
[6] Dont 49 fabricants de médicaments vétérinaires, 5 exploitants ou distributeurs de médicaments vétérinaires et 6 fabricants distributeurs d'aliments médicamenteux
[7] Dont 40 fabricants de médicaments vétérinaires, 85 distributeurs de médicaments vétérinaires et 30 fabricants distributeurs d'aliments médicamenteux

l'acquisition des compétences et de l'expérience nécessaires aux activités exercées. Le maintien des qualifications d'un inspecteur sur la durée de son affectation complète est périodiquement évalué au regard de plusieurs critères dont notamment la pratique d'un nombre minimal d'inspection, le passage par un processus de supervision, la formation continue.

La conformité des fabricants aux BPF se traduit par l'émission d'un certificat BPF[8].
Le référentiel réglementaire sur lequel s'appuie l'inspecteur comprend des textes de portée générale (ex: code de la santé publique…) et des textes spécifiques à chacune des activités que peuvent assurer ces établissements.

La périodicité des inspections est fixée par la réglementation, selon la catégorie d'établissement[9] et varie de 3 à 4 ans mais peut être allongée jusqu'à 5 ans (pour les fabricants de médicaments vétérinaires) selon notamment l'évaluation du niveau de risque.

2. Les actes d'inspection

Considérant que les données critiques sont désormais générées ou supportées par l'informatique, l'ANMV s'est donné comme priorité d'évaluer les systèmes d'information des établissements pharmaceutiques fabricants au regard des recommandations de l'annexe 11. Un questionnaire « data integrity » prend en compte le système général d'un fabricant et les systèmes métiers visant à établir la présomption de sincérité des données évaluées. Ces constats sont importants pour la traçabilité des achats et ventes, le système qualité (déviation, réclamations), les dispositifs de surveillance et amélioration, les audits, les défauts qualité et la pharmacovigilance, le contrôle de la qualité.

3. Les suites de l'inspection

Chaque inspection fait l'objet d'un rapport, communiqué à l'inspecté.
Si aucun écart n'a été relevé lors de l'inspection ou si les engagements de mesures correctives ont été acceptés, l'établissement est jugé conforme aux exigences du référentiel des BPx.
Le certificat BPF est émis, renseigné dans la base européenne et adressé à l'inspecté.
Le respect des engagements peut être suivi par la transmission de pièces justificatives et est vérifié lors de l'inspection suivante.
Si des écarts critiques ont été constatés et n'ont pas fait l'objet d'une résolution immédiate ou d'engagements suffisants, l'établissement est jugé non-conforme aux BPx, pour la totalité ou pour une partie de ses activités. Le rapport est transmis au directeur de l'Anses-ANMV pour décider des mesures à engager, pouvant aller jusqu'à la suspension de l'autorisation, après mise en demeure.

[8] Selon un modèle européen

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

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

Pour sa programmation annuelle, l'Anses-ANMV a mis en place une stratégie d'inspection basée sur l'analyse de risque.
A) Pour chaque établissement à inspecter, une cotation des activités est réalisée au moyen d'une fiche de cotation Chaque activité et l'établissement qui la supporte sont évalués selon les risques intrinsèques (propres à l'activité) et extrinsèques (propres à l'établissement et son historique). Un score est déterminé en prenant en compte le type de médicaments fabriqués, le degré de maitrise de l'établissement, les écarts relevés lors de l'inspection précédente et leur gravité, ainsi que les antécédents de l'établissement.
Le rythme d'inspection réglementaire d'une activité donnée peut ainsi être modulé de plus ou moins 1 ou 2 ans.

B) L'ANMV inspecte les secteurs d'activités selon des plans préalablement définis par les résultats des inspections des années précédentes et les priorités de la Direction.

- Le plan inspection fabricants oriente la validation des procédés critiques (prévention des contaminations croisées et produits stériles), approvisionnements en substances actives et intégrité des données (annexe 11 des BPF)
- Le plan inspection Exploitant vise les médicaments thermosensibles, la gestion du risque qualité, les processus de surveillance et amélioration
- Le plan inspection BPD vise la maitrise des produits thermosensibles et le déploiement des méthodes d'analyse de risque

5. Bilan 2016

a) Données quantitatives

En 2016, l'Anses-ANMV a inspecté 66 établissements français, dont 38 fabricants, 12 distributeurs en gros, 10 exploitants. Sur ces 66 inspections, 11 ont été conduites en inopinée et n'ont pas été annoncées.

Tous les établissements ont été évalués conformes à l'issue de la procédure contradictoire à l'exception de trois établissements qui se sont mis en conformité après mise en demeure (2 fabricants + 1 exploitant). Des sanctions financières ont été prononcées à l'encontre d'un établissement.

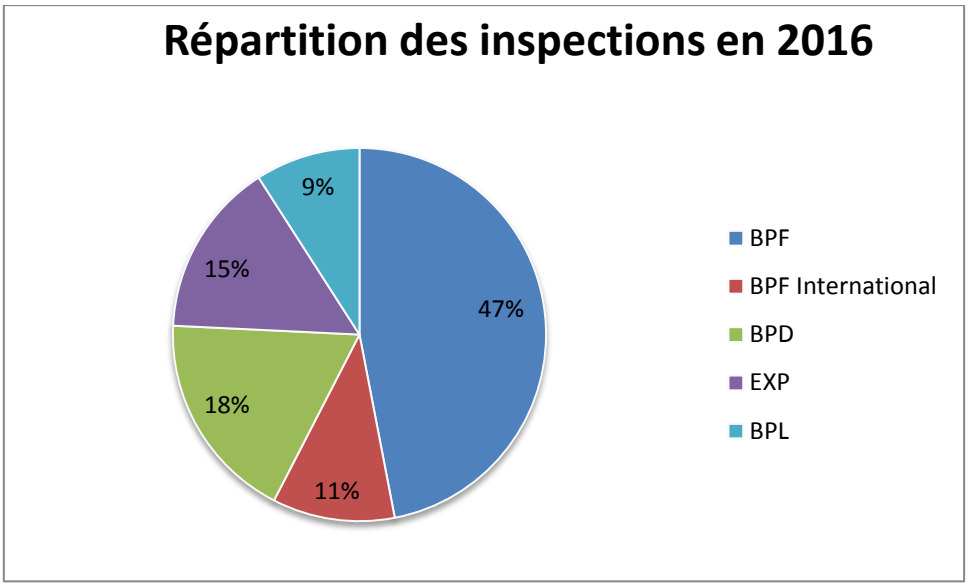


Figure 2 : Répartition des inspections réalisées par l'Anses en 2016 par catégorie (en nombre d'établissements)

b) Evolution - Données qualitatives et incidences des écarts

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

Le plan d'inspection 2016 poursuit un plan trisannuel jusqu'à l'échéance de 2017.

31 inspections BPF/GMP en France et 7 inspections à l'International ont été réalisées dont 8 inopinées. En 2016 les inspections BPF ont concerné les domaines de la production des médicaments stériles, non-stériles et immunologiques.
Tout comme pour l'année 2015, l'essentiel des écarts porte sur la validation des procédés des répartitions aseptiques.
La validation des nettoyages, la gestion des substances actives et des fournisseurs ainsi que le suivi des contrôles et d'amélioration des processus restent des points essentiels à surveiller.

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

Le bilan de l'année 2016 représente le premier du plan 2016/2019. Il succède au plan 2012-2015 qui avait pour objectif la maitrise de la gestion des produits thermosensibles et la recommercialisation des médicaments retournés par les détaillants et encore commercialisables. Ce plan a la particularité de concerner les inspectorats de l'Anses-ANMV pour les distributeurs exclusifs de médicaments vétérinaires et des ARS (Agences Régionale de Santé) pour les distributeurs à activités mixtes (médicaments à usage humain et vétérinaires).

L'objectif est de repérer les points forts et les niveaux de maîtrise des risques signalés depuis 2011. Au cours des inspections réalisées en 2016, les points forts suivants ont été remarqués:
- respect de la chaine pharmaceutique en termes de fournisseurs,
- maîtrise de la réglementation concernant les médicaments classés comme stupéfiants,
- efficacité de la traçabilité des lots livrés,
- respect de la réglementation quant à la gestion des destinataires.

Le niveau de maîtrise est amélioré pour:
- La reprise des médicaments commercialisables, retournés par les détaillants,
- La chaine du froid (réception, stockage, colisage et transport des médicaments thermosensibles.

Le bilan des inspections menées en 2016 montre donc que les objectifs fixés lors du plan précédent (2012-2015) sont atteints ou en cours d'amélioration. Le plan 2016-2019 évaluera le niveau de maintien et/ou l'amélioration des points forts cités ci-dessus et vérifiera la mise en place de la gestion du risque qualité.

En effet, on constate que 53 % des établissements ont commencé la démarche de gestion du risque qualité, introduite par les BPD en 2015. Pour 11% d'entre eux, la procédure générale est opérationnelle.

Le niveau de déploiement des principes de la gestion du risque qualité, nouveauté introduite par les BPD 2015, continuera d'être évalué et encouragé par les inspecteurs dans le cadre de ce plan 2016/2019.

(3) Exploitants : mise sur le marché et pharmacovigilance

L'Anses-ANMV autorise et inspecte 39 établissements ayant le statut d'exploitants responsable de la mise sur le marché dont 28 pour cette seule activité, soit de 11 à 16 par an et 1 à 3 à la demande de l'EMA pour les activités de pharmacovigilance pour des médicaments ayant obtenus une AMM en procédure centralisée. Deux référentiels particuliers sont utilisés : les bonnes pratiques de pharmacovigilance et les bonnes pratiques de distribution.
Les inspections de 2016 terminent le premier cycle de 4 années de 2013 à 2016 (39 établissements sur ces 4 années).

L'analyse des données qualitatives cumulées de 2013 à 2016 a permis de montrer un niveau
- ✓ satisfaisant en ce qui concerne :
  - Le respect de la chaine pharmaceutique (lutte contre les contrefaçons),
  - La gestion des échantillons gratuits,
- ✓ acceptable en ce qui concerne :
  - Le management de la qualité,
  - La gestion de la qualité des produits commercialisés,
  - La gestion des prises de commandes,

- La gestion des retours et des rappels,
- La publicité,
- La gestion de l'étiquetage.

Certains points doivent toujours faire l'objet d'une amélioration. Il s'agit de:

- La gestion des médicaments thermosensibles (au cours du stockage, du colisage, du transport ou de la livraison),
- La gestion des contrats d'exploitation (pas toujours actualisés et/ou incomplets),
- , La mise à disposition auprès des exploitants des conclusions des revues qualité des produits (RQP) qui statuent pour chaque médicament sur la maîtrise de son procédé de fabrication
- Le système de gestion des réclamations.

Les 9 exploitants inspectés ont fait l'objet de l'évaluation de leur système de pharmacovigilance et les contrats ont été évalués.

Tout comme pour les distributeurs, on constate que 40 % des établissements ont commencé la démarche de gestion du risque qualité, introduite par les BPF et les BPD 2015. Pour 20% d'entre eux, la procédure générale est opérationnelle.

Les constats, effectués de 2013 à 2016, mettent en évidence que la logistique des médicaments thermosensibles et la gestion des réclamations ainsi que la gestion des contrats d'exploitation restent des points prioritaires.

La justification de l'intégrité des données numériques, conformément à l'annexe 11 des BPF, est à ses débuts. Les établissements seront testés sur ces points dans le cadre du plan d'inspection notamment pour les bases de données (réclamations, déviations, capa).

D. Perspectives 2017

La planification par analyse de risque propose une priorisation des établissements sur la base des constats d'inspection et des informations de surveillance du marché.

L'objectif de respect des périodes de certification ou de réinspection a été assuré pour l'année 2016. Les indicateurs qualité de sécurité sanitaire sont en amélioration dans le secteur distribution et sont désormais constitués chez les exploitants et les fabricants.

D'un point de vue quantitatif, 53 établissements à inspecter en priorité en 2017 ressortent de la base de données, et de l'analyse de risque, dont :

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

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

Les synthèses des plans d'inspection de 2016, qui présentent les principaux risques soulevés et le niveau d'amélioration obtenu alimentent les objectifs qualitatifs du plan 2017 :

- un nouveau plan Exploitants/Dépositaires va débuter en 2017 (plan 2017-2020). Il vise à réduire notamment la problématique des produits thermosensibles observée lors du plan précédent.
- La mise en application des BPD-2015 au 1er Janvier 2016 induit la mise en œuvre d'une méthodologie d'accompagnement notamment pour le déploiement des méthodes d'analyse de risque chez les distributeurs. Ce point constitue l'objectif premier du plan d'inspection 2016-2019. Les mêmes thématiques vont donc être reprises pour l'année 2017.
- De plus, les inspections fabricants vont voir la reconduite des thématiques de 2016, 2017 étant l'année 3 du plan 2015-2017. :
  - les validations de procédés
  - prévention des contaminations croisées par validation du nettoyage
  - gestion des approvisionnements notamment en substances actives,
  - CQ : stabilités en continu, tests matières premières, réactif, échantillonnage,
  - système de management de la qualité et notamment du traitement des déviations/réclamations

Outre la réalisation du plan d'inspection de l'année 2017, en raison de 2 départs survenus au cours de 2016 et un autre prévu courant 2017, l'équipe va faire l'objet d'une réorganisation avec le recrutement de 3 nouveaux agents formés au cours de 2017 et début 2018 selon le plan de formation qui a été décrit au paragraphe précédent (cf paragraphe C.1).

II. La surveillance du marché : actions et résultats

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

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

A. Contrôle de la qualité des médicaments vétérinaires

1. Evaluation des défauts qualité et rappels de lots

Les défauts qualité sont déclarés à l'aide d'un formulaire spécifique par les laboratoires responsables de la mise sur le marché des médicaments et plus rarement par les vétérinaires. Certains sont relayés par l'autorité compétente de l'état membre où le médicament est fabriqué ou importé, dans le cadre du système de «Rapid Alert ».

NB : Un formulaire de déclaration et une adresse email dédiée ont été mis en place afin de faciliter les déclarations des praticiens en 2015.

Selon l'évaluation du risque effectuée pour le défaut déclaré, un retrait de lot peut être exigé à différents niveaux de la chaine de commercialisation : blocage chez le fabricant ou son dépositaire, retrait chez les distributeurs en gros (centrales), chez les ayants droit (principalement vétérinaires ou pharmaciens), très exceptionnellement rappel jusqu'aux propriétaires d'animaux.

Les décisions de rappel de lot sont prises par l'Anses-ANMV à la suite d'un échange avec le laboratoire concerné pour évaluer préalablement l'impact d'un tel rappel de lot, notamment des conséquences d'une rupture provisoire du produit sur le marché.

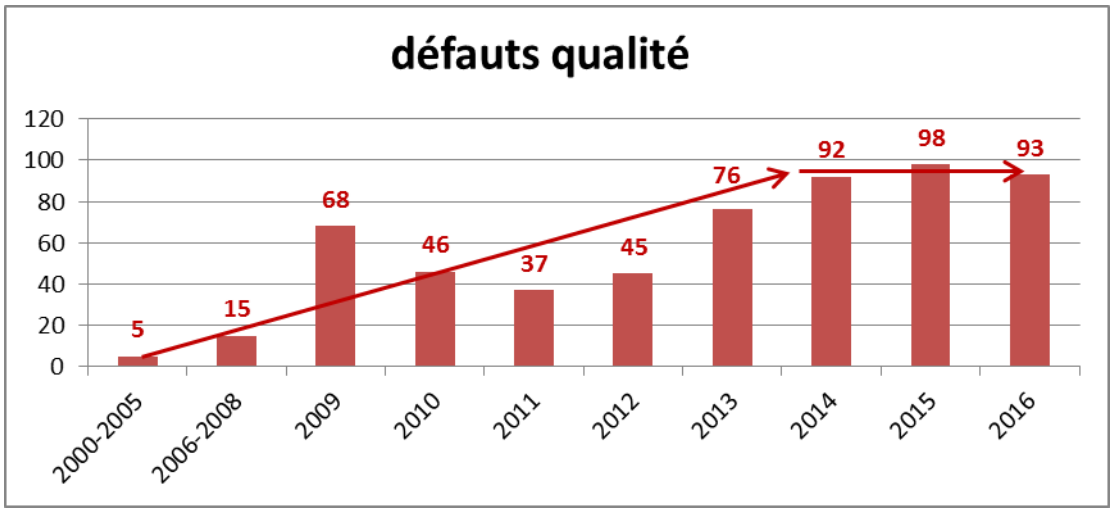
L'ANMV suit ensuite le retrait du lot jusqu'à sa destruction ou sa remise en conformité le cas échéant (modification d'étiquetage par exemple) ainsi que la mise en œuvre de mesures correctives et préventives.

Par ailleurs, il faut noter l'adoption à la fin de cette année 2016, d'une version actualisée et simplifiée de la procédure de gestion des défauts qualité et rappels de lots partagée avec les industriels et l'adoption d'un nouveau formulaire de déclaration.

NB : en cas de modification d'AMM ayant un impact sur la santé publique, par exemple un changement des temps d'attente pour la consommation des denrées, les lots en cours de commercialisation font l'objet d'une évaluation de risque similaire à celle réalisée pour un « défaut qualité » et sont suivis de ma même façon.

Les défauts qualité enregistrés en 2016 :

En 2016, 93 défauts qualité ont été enregistrés, ce nombre est similaire aux 2 précédentes années. Une évolution des déclarations défauts qualité est présentée dans le graphique ci-dessous.
On constate une certaine stabilité depuis 2014.



Graphique 1 : Nombres de défauts qualité gérés annuellement de 2000 à 2016

Les 93 défauts qualités suivis en 2016 se répartissent ainsi :

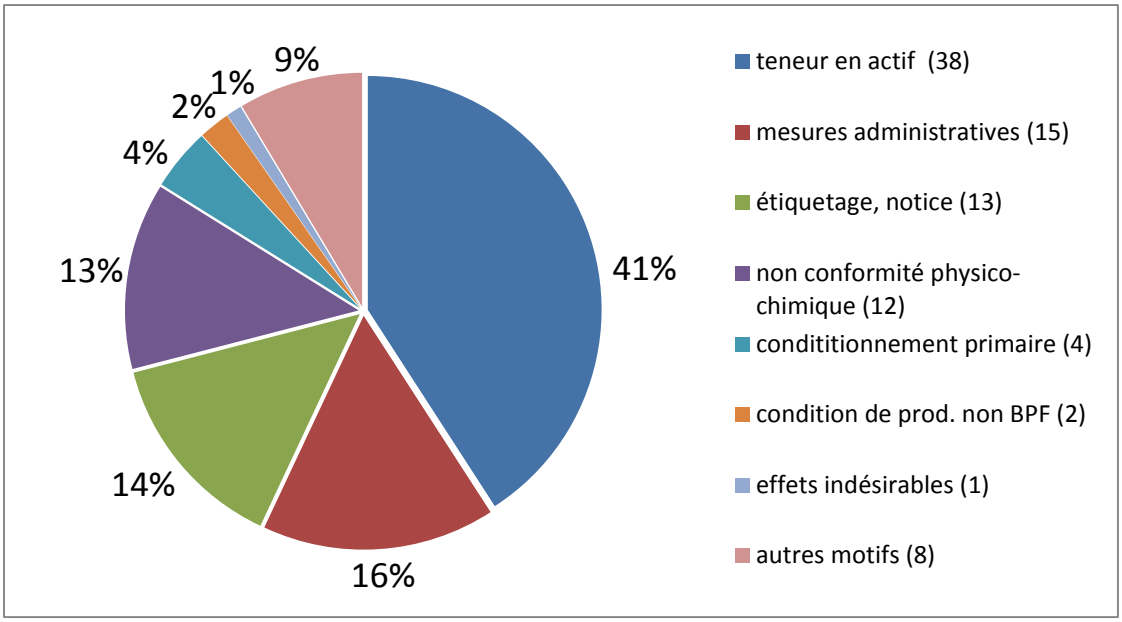


Figure 3 : types de défauts relevés en 2016

Les problèmes de teneur en principe actif, mis en évidence essentiellement au cours des études de stabilité en continu du médicament, constituent la première cause de déclaration, avec un taux similaire aux années précédentes (46% en 2015, 41% en 2014).

Viennent ensuite, les modifications des autorisations de mise sur le marché des médicaments (mesures administratives : 16%). Il s'agit des décisions importantes pour la santé publique ou

animale, telles que les augmentations de durées de temps d'attente (TA), les retraits d'espèces cibles, les raccourcissements de durée de vie. Cette part est donc conjoncturelle, elle varie selon les années.

Les erreurs d'étiquetage ou de notice constituent ensuite une part non négligeable des défauts qualité observés, en légère croissance depuis 3 ans (de 10 à 14%).

Cette année, les non conformités portant sur des spécifications physico-chimiques, autres que celles concernant un principe actif ou un conservateur, ont été référencées à part entière. Elles représentent 13% des défauts. Un suivi de cette catégorie est aussi assuré en 2017.

Les autres types de défauts sont plus rares, de 1 à 4 cas par an. Certains débouchent toutefois sur des rappels de lots jusqu'aux professionnels de santé (conséquences graves de pharmacovigilance, conditions de production non satisfaisantes, défaut de stérilité).

Les rappels de lots en 2016

Les défauts qualité enregistrés en 2016 ont donné lieu à 32 rappels répartis de la façon suivante :

Tableau : Périmètre des rappels de lots en 2016

Catégorie	Ayants droits et détaillants	Distributeurs en gros	Fabricants et dépositaires	Total
Nombre	5	15	12	32

Par comparaison avec l'année 2015, le nombre de déclarations de défauts qualité est sensiblement identique : 93 (vs 98 en 2015). En revanche, on note une nette baisse du nombre de rappels de lots : 32 (vs 52 en 2015). Cette variabilité par rapport à 2015 est propre à la nature individuelle des défauts qualité déclarés A ce stade il ne s'en dégage pas une tendance générale.
Celle-ci sera suivie en 2017 tout comme l'augmentation, des retraits au stade distribution en gros par rapport à ceux au stade du fabricant et de son dépositaire.

Enfin, il faut rappeler aussi que les retraits de lots auprès des vétérinaires, engagés par les laboratoires sur notification de l'Agence, font toujours l'objet d'une diffusion d'information parallèle et rapide (dans la journée), sur la messagerie des vétérinaires par le biais du Conseil Supérieur de l'Ordre des Vétérinaires.

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

Chaque année, le laboratoire de contrôle de l'Anses-ANMV analyse des médicaments commercialisés. Le choix des médicaments fait l'objet d'une programmation annuelle. Depuis 2016, environ 2300 médicaments disponibles sur le marché sont en cours de cotation selon 6 paramètres retenus parmi ceux présents dans le pilote de cotation européenne. Ces 6 critères sont : la voie d'administration, la chronicité d'utilisation, la concentration, la complexité de la formulation, la stabilité du produit et la nature des animaux destinataires.
A travers cette cotation, il s'agit d'évaluer les médicaments présents sur le marché les plus à risque. Afin de compléter l'analyse de risque suivie pour la programmation annuelle, les retours terrains (défaut qualité, pharmacovigilance, département AMM) mais également les retours du réseau européen sont également pris en compte. La programmation alors définie est validée par la direction.

Les prélèvements des médicaments vétérinaires sont réalisés au stade de la distribution en gros.

Le laboratoire de contrôle des médicaments vétérinaires de l'Anses-ANMV est membre du réseau des OMCL.
En 2016, 47 médicaments vétérinaires prélevés sur le marché national ont été analysés, dont 16 pour la surveillance des contrefaçons. 1 non-conformité aux spécifications de l'AMM a été détectée pour des problèmes d'uniformité de la dose délivrée.
8 échantillons de médicaments prélevés sur d'autres marchés européens ont également été analysés à la demande d'autres OMCL dans le cadre de ce réseau.

L'objectif à court terme est de systématiser l'analyse de risque afin de renforcer l'identification des médicaments vétérinaires les plus à risque. La méthodologie sera affinée dans les années à venir notamment par un système de pondération selon la criticité et pour chaque paramètre (y compris les retours terrain) sera envisagé.

B. Contrôle de l'information relative aux médicaments

1. Contrôle de l'étiquetage et des notices

Ce contrôle porte à la fois sur les médicaments prélevés dans le cadre du programme annuel de contrôle analytique des médicaments sur le marché national et sur les médicaments retenus dans le programme annuel de contrôle spécifique définit sur la base d'une analyse de risque.
En 2016, ce dernier programme de contrôle spécifique portait sur :

- La mise en œuvre des modifications d'AMM mineures relatives à la prise en compte de données de pharmacovigilance (demande formulée par le Département Pharmacovigilance.
- Le contrôle des médicaments des gammes exclusivement vendues en pharmacies d'officine (n'ayant encore jamais fait l'objet de contrôle)
- Le contrôle sur demande du Département AMM (experts qualité)

77 spécialités ou présentations différentes ont été contrôlées. 35 écarts à la règlementation ont été relevés, mais très majoritairement mineures et ont fait l'objet de courrier de notification pour action corrective. Ils ont été jugés sans impact sur le bon usage du produit. Néanmoins, deux non-conformités ont conduits à 2 dossiers de gestion de Défaut Qualité (pour risque de sur ou sous-dosage) avec 1 rappel de lot et suivi des mesures correctives spécifiques.
Pour le contrôle de l'étiquetage des médicaments analysés par le laboratoire de l'ANMV, 6 écarts mineurs ont aussi été relevés.

2. Contrôle de la publicité

La publicité en faveur des médicaments vétérinaires est réglementée par le Code de la Santé Publique[10]. Elle ne peut concerner que des médicaments autorisés. La publicité auprès du public n'est autorisée que pour les médicaments non soumis à prescription.

Tout document publicitaire doit faire l'objet d'un dépôt auprès de l'Anses-ANMV, voire dans certains cas, d'une autorisation préalablement à sa diffusion. Le médicament doit être présenté de façon objective et favoriser son bon usage.
Rappel : Les projets non conformes font l'objet dans un premier temps d'une demande de correction ou de complément. S'ils ne sont pas corrigés ou ne peuvent pas l'être, ils font l'objet d'un refus d'autorisation ou d'une interdiction.

Le nouveau décret sur la publicité des médicaments vétérinaires, paru en Juin 2015, a été mis en œuvre. L'Anses-ANMV a rédigé et mis en ligne un guide des bonnes pratiques de publicité à destination des industriels auteurs de campagnes publicitaires.
(https://www.anses.fr/fr/search/site/guide%20publicité?iso1=fr&iso2=en).

554 dossiers de publicité ont été déposés, correspondant à 1089 documents publicitaires (1 dépôt ≈ 2 documents à contrôler en moyenne).

Nombre de dépôts de demande d'autorisation : 114 **(priorité 1)** **soit 20.6 % des dépôts**

- ⇨ Dont 53 demandes 'Grand Public'
- ⇨ Dont 52 demandes 'Antibio'
- ⇨ Dont 7 demandes 'Dangers Sanitaires 1ère catégorie'
- ⇨ Dont 7 demandes 'Hormones'
- ⇨ Dont 0 demande 'Plan de Gestion de risque'

Attention : 1 publicité peut concerner à la fois des antibiotiques et des hormones par exemple.

Nombre de dépôts de déclarations 2016 : 440 **(priorités 2 et 3)** **soit 79.4 % des dépôts**

- ⇨ Dont 125 déclarations 'Nouveau médicament' (priorité 2)
- ⇨ Dont 11 déclarations 'Entreprise déposant peu' (< 12 / an)(priorité 2)
- ⇨ Dont 304 déclarations 'Autres' (Vaccins, IC, MRC, APE soumis à prescription, pub destinée aux ayants droits…)(Priorité 3).

[10] CSP article R. 5141-82 et suivants

En 2016, 21 projets ont été abandonnés suite à des demandes de mises en conformité, 4 projets ont été refusés.

Parmi les 114 demandes d'autorisation :

5 demandes abandonnées
1 demande refusée (1 décision : interdiction de diffusion).
108 demandes acceptées (108 décisions d'autorisation).

Parmi les 440 déclarations :

16 déclarations abandonnées
3 déclarations non conformes (3 décisions d'interdiction de diffusion).
14 déclarations 'sans objet' (le document n'était pas qualifié de publicité).
393 déclarations conformes.

C. Surveillance des falsifications de médicaments vétérinaires

Face au développement de la vente de médicaments sur Internet et suite à la détection croissante de cas de médicaments contrefaits ou falsifiés destinés à l'usage humain, l'Anses-ANMV a décidé de développer une politique de détection de médicaments vétérinaires falsifiés.

Ceci s'inscrit dans une stratégie collective de veille et d'actions, à travers des partenariats avec l'Office Central de Lutte contre les Atteintes à l'Environnement et à la Santé Publique dépendant de la Gendarmerie Nationale (OCLAESP), l'Observatoire du médicament de la Direction nationale du renseignement et des enquêtes douanières rattachée aux services des douanes (DNRED), la Brigade Nationale d'Enquête Vétérinaires et Phytosanitaires du ministère en charge de l'Agriculture (BNEVP) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM).

L'Anses-ANMV s'est équipé d'un matériel spécifique d'analyses (spectromètre RAMAN) afin de développer des méthodes analytiques de détection des contrefaçons. Il s'agit d'une méthode rapide qui permet de recourir au screening analytique. En cas de résultats non conformes, une confirmation est réalisée, si nécessaire par une autre technique analytique (l'analyse HPLC par exemple).
En 2016, des produits de diverses formes galéniques ont été testés, notamment des produits disponibles en vente sur Internet. Sur les différents produits ainsi testés, aucune contrefaçon n'a été observée. Jusqu'à présent, le développement ainsi réalisé a concerné uniquement l'analyse qualitative des produits. L'objectif à moyen terme est de poursuivre avec le développement de la méthode quantitative.

L'Anses-ANMV intervient également sur sollicitations pour qualifier le statut juridique des produits et déterminer s'ils relèvent de la définition du médicament vétérinaire. En 2016, l'Anses-ANMV s'est prononcée sur 100 demandes. 6 d'entre elles étaient des demandes d'information règlementaires, 9 étaient incomplètes ou portaient sur des produits qui n'étaient plus commercialisés et 4 traitaient de ventes sur internet. Pour 46 demandes, les produits ne relevaient pas de la qualification de médicament vétérinaire (biocides, aliments, kit pour diagnostic in vitro, appareillage, dispositif médical). Pour 27 demandes, les produits relevaient de la qualification de médicament vétérinaire et

11 ont fait l'objet d'une demande de régularisation, les autres n'ayant pas encore été commercialisés en France (avis sur projet avant commercialisation ou produits sous douanes).
7 signalements concernant des produits utilisés contre la varroase chez l'abeille ont été évalués et des actions contre ces produits ont été mises en place (envoi de mise en demeure et suspension de commercialisation).

D. Disponibilité des médicaments vétérinaires

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

L'Anses-ANMV participe activement au groupe de travail sur la disponibilité des médicaments vétérinaires au sein du réseau français de santé animale (RFSA), créé en 2007 à l'initiative de la Direction Générale de l'Alimentation. Il réunit l'Inra[11], l'Anses, le Cirad[12], les écoles vétérinaires, le Syndicat de l'industrie du médicament et réactif vétérinaires (SIMV) et les opérateurs professionnels (vétérinaires, éleveurs). Il vise à définir un programme commun de recherche centré sur des pathologies identifiées comme prioritaires et ainsi, accélérer le développement de médicaments, vaccins et tests diagnostiques. Plus d'informations sur les activités du RFSA, sont disponibles sur le site internet : http://www.rfsa.net/

Une cartographie a été réalisée mettant en avant les disparités selon les espèces. Le manque de disponibilité est en effet plus marqué chez des espèces mineures telles que les petits ruminants ou encore les poissons.

Pour certains manques thérapeutiques, l'agence poursuit ses actions telles que :

- L'importation de médicaments vétérinaires disponibles dans l'Union Européenne ou en Pays tiers,
- le recours aux autovaccins.

La cartographie établie et les besoins de développement de nouvelles thérapeutiques ont été transmis à l'industrie du médicament vétérinaire..

L'agence a initié la mise en place de groupes de travail par filière afin de cibler les disponibilités et d'en décliner un plan d'action. Ainsi des réunions spécifiques ont déjà eu lieu avec les filières équines et piscicoles.

[11] Institut national de la recherche agronomique
[12] Cirad : organisme français de recherche agronomique et de coopération internationale pour le développement durable des régions tropicales et méditerranéennes

2. Ruptures d'approvisionnement

Alertée par les vétérinaires praticiens sur les difficultés posées par des ruptures d'approvisionnement de plus en plus fréquentes, l'ANMV suit ces ruptures à travers le recueil d'information et si possible de façon anticipée.

Une augmentation significative du nombre de ruptures a été relevée en 2015 par rapport à 2014 : 67 en 2015 versus 16 en 2014. Cette tendance s'est confirmée en 2016 avec 74 ruptures déclarées auprès de l'Agence. Alors que le nombre de déclarations est plus important que par le passé, on constate néanmoins des déclarations parfois incomplètes, tardives. De plus, il n'est pas rare que l'Agence ne soit pas informée du retour du médicament sur le marché.

A travers ces déclarations, l'enjeu est de réduire le nombre, la durée, la fréquence et l'impact des ruptures avérées pour les praticiens et propriétaires d'animaux en mettant en place des solutions palliatives le plus rapidement possible.

Ainsi, lors d'une rupture effective et en l'absence d'alternative de traitements disponibles en France, l'Anses-ANMV en lien avec les laboratoires concernés et les vétérinaires praticiens essaie d'identifier une solutiontelle que l'importation du médicament depuis un autre Etat membre de l'Union européenne ou un pays tiers ou l'importation d'un autre médicament.
Cette activité de surveillance permet également de renseigner de façon objective et globale les praticiens sur l'état de disponibilité de certains médicaments.

La répartition des ruptures par type de médicaments est présentée sur la figure ci-dessous :

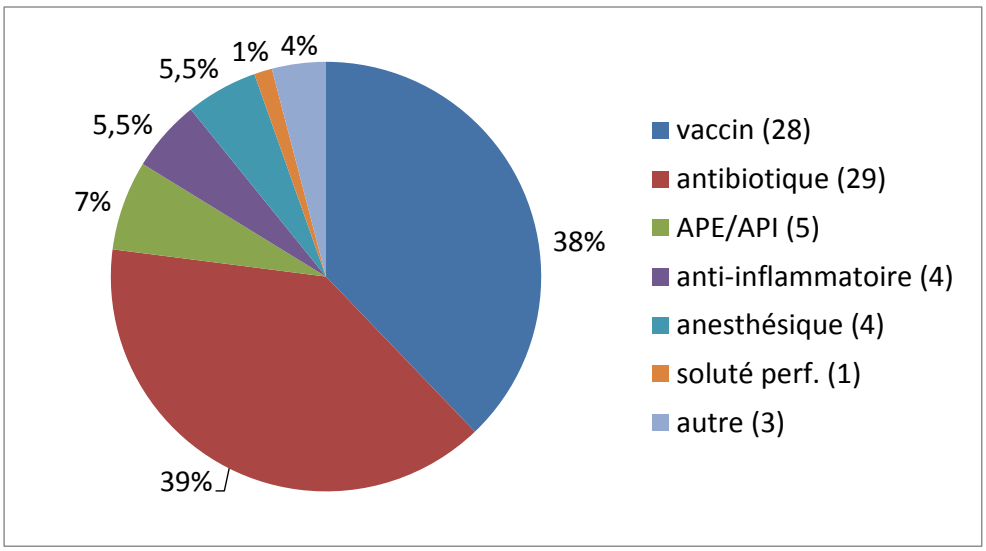


Figure 4 : répartition des ruptures suivies en 2016 (74) par types de médicament

La répartition est similaire aux années précédentes. Les déclarations de rupture concernent principalement les vaccins et les antibiotiques.

En revanche, la répartition par espèce a évolué par rapport à l'année précédente. Comme on peut le constater sur la figure 5 ci-dessous, l'espèce qui subit le plus ces problèmes de rupture reste la filière avicole. En revanche, alors que les filières poissons et équins occupaient les 2e et 3e marches du podium (avec environ 15% chacune), la tendance s'est inversée en 2016 au profit des filières bovins-ovins et chiens/chats respectivement à 25% et 14% de la répartition.

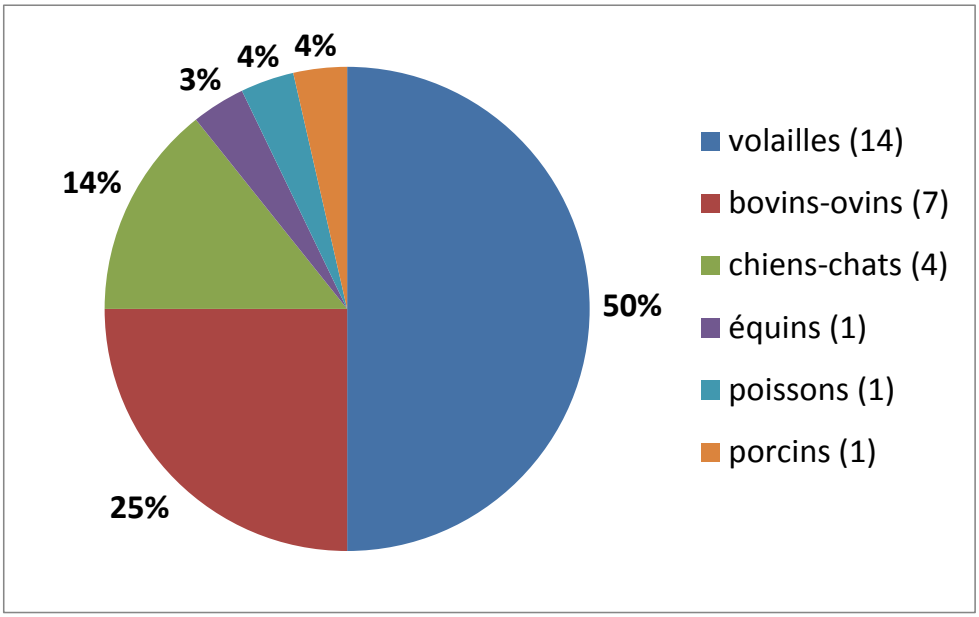


Figure 5 : répartition des ruptures de vaccins en 2016 par espèce concernée

On observe donc des difficultés récurrentes pour les vaccins volailles pour lesquels l'enjeu sanitaire est très important (vaccination programmée, calendriers de vaccination contraints, impact des maladies concernées etc…).Ils font donc partie de manière privilégiée du travail engagé avec les industriels , qui sera poursuivi en 2017, sur l'identification des médicaments critiques et la recherche de solutions palliatives sur le long court. (pour les médicaments critiques, anticiper des propositions d'alternatives pour les prescripteurs en cas de rupture avérée).

E. Perspectives 2017

Tout comme la programmation des inspections des établissements pharmaceutiques vétérinaires s'est basée sur l'analyse de risque dans les années précédentes, l'objectif de l'unité surveillance du marché est de renforcer l'analyse de risque pour la programmation du contrôle de la qualité des médicaments vétérinaires. Il s'agit d'identifier les médicaments les plus à risque à partir d'une cotation harmonisée au niveau européen et d'une meilleure prise en compte des retours terrain dans cette évaluation.

En matière de développement analytique, notamment dans le cadre de la détection des falsifications et contrefaçons, l'appareil Raman est doté de nombreux outils chimiométriques qui font l'objet de diverses validations. A l'aide de ces différents outils, il serait possible de diversifier l'application de cet équipement et également d'orienter son utilisation vers d'autres applications (produits phytosanitaires, produits dérivés du tabac…).

Enfin, en matière de rupture, les risques les plus forts sont rencontrés pour les vaccins. Des discussions ont été engagées avec les industriels pour les encourager à déclarer les risques de rupture le plus en amont possible, afin d'anticiper au mieux des solutions alternatives. Une liste des vaccins les plus risqués (en terme d'impact de santé publique et/ou santé animale, d'impact économique) va être définie, toujours en partenariat avec les parties prenantes, pour pouvoir prédéfinir des solutions en cas de rupture pour ces vaccins dits à risque. Cette même démarche pourra être déclinée par la suite aux médicaments vétérinaires.
Cette thématique de gestion des ruptures est d'ailleurs programmée comme atelier lors de la journée « parties prenantes » de 2017. Il s'agit d'échanger avec les différents interlocuteurs concernés par ces ruptures sur les problèmes rencontrés et les solutions qui pourraient être envisagées pour réduire les impacts observés sur le terrain.

III. La pharmacovigilance

A. LES DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE

1. Les déclarants et les circuits de déclaration

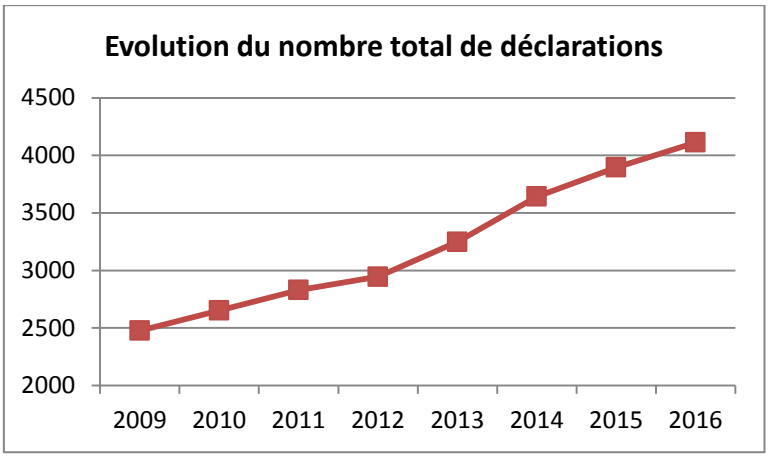
Circuit des déclarations

Les déclarations de pharmacovigilance vétérinaire sont transmises soit aux acteurs institutionnels (Anses-ANMV ou le centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon – CPVL), soit aux firmes pharmaceutiques concernées, généralement titulaires de l'AMM. Ces dernières ont l'obligation de rapporter à l'Anses-ANMV dans un délai de 15 jours l'ensemble des cas graves portés à leur connaissance. De ce fait, la totalité des déclarations transmises au CPVL ou directement à l'Anses-ANMV, ainsi que l'ensemble des cas graves reçus directement par les firmes pharmaceutiques est enregistrée dans la base nationale de pharmacovigilance vétérinaire.

Les cas non-graves reçus directement par les firmes pharmaceutiques sont également portés à la connaissance de l'Anses-ANMV. Toutefois, ils ne le sont que lors du dépôt de rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs), transmis à l'Anses-ANMV selon un calendrier strict défini par la réglementation (tous les 6 mois à 3 ans selon l'ancienneté du produit sur le marché du médicament vétérinaire). Ces cas non-graves rapportés dans les PSURs ne sont pas intégrés dans la base nationale de pharmacovigilance vétérinaire. Ainsi, dans le cadre de ce rapport, les cas non-graves connus au travers des PSURs ne seront pas comptabilisés dans les chiffres exposés ci-après.

2. Evolution du nombre de déclarations

4113 déclarations de pharmacovigilance ont été rapportées à l'Anses-ANMV en 2016, ce qui représente une augmentation de 5% du nombre de déclarations par rapport à 2015, et une augmentation de 46% par rapport à 2011. Ces données correspondent au nombre de déclarations d'effets indésirables survenus chez l'animal ou l'Homme à la suite de l'administration/contact d'un médicament vétérinaire ou, dans le cadre de la « cascade », d'effets indésirables survenus chez l'animal à la suite de l'administration d'un médicament humain.

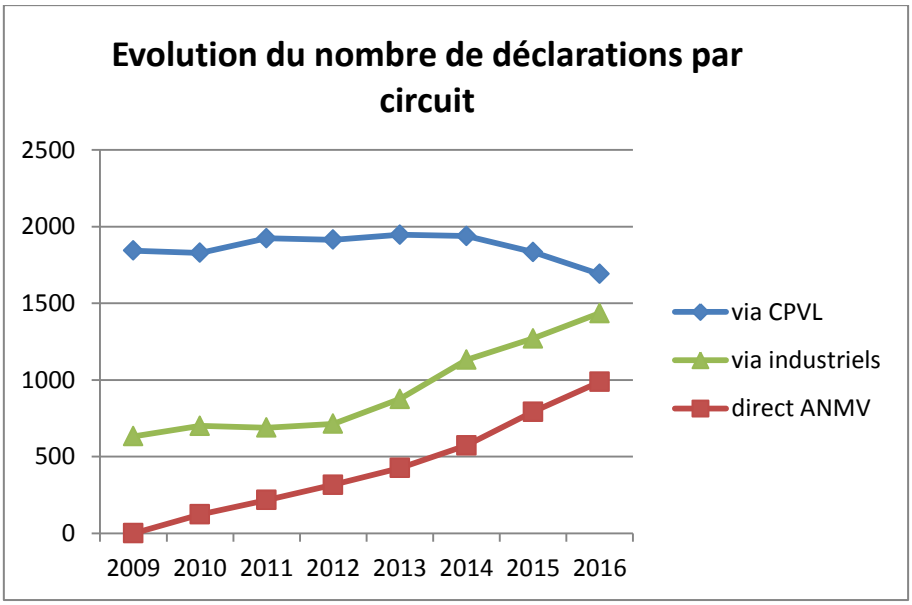


Toutefois, si le nombre de déclarations enregistrées en 2016 est de 4113, ce sont en réalité près de 5680 pré-déclarations qui sont reçues et traitées à l'Anses-ANMV. En effet, certaines pré-déclarations concerne l'envoi d'informations actualisées par le déclarant initial (évolution de l'état des animaux, résultats d'analyses complémentaires, …) ou par le titulaire d'AMM (analyse et imputabilité de leurs cas) d'un cas déjà enregistré par l'Anses-ANMV.

De plus, une même déclaration peut être envoyée simultanément au titulaire de l'AMM, à l'Anses-ANMV et/ou au CPVL (parfois aux 3 acteurs de la pharmacovigilance vétérinaire en même temps) L'Anses-ANMV, point unique de convergence de toutes les déclarations, doit ainsi identifier ces doublons et compiler les informations transmises. L'existence de ces doublons est liée à de multiples raisons : méconnaissance de l'organisation du système de pharmacovigilance par le déclarant, obtention d'informations et/ou de compensations de l'industriel, s'assurer que l'administration est informée, obtenir une évaluation écrite de sa déclaration par l'administration, …. Comme les années précédentes, les vétérinaires praticiens restent les principales sources des déclarations puisqu'ils représentent à eux-seuls 90.8% de l'ensemble des déclarations effectuées en France. Les propriétaires / éleveurs représentent quant à eux près de 8% des déclarations. Le pourcentage restant regroupe les pharmaciens et les écoles vétérinaires.

Compte tenu des obligations contractuelles (en ce qui concerne le CPVL) et réglementaires (pour les titulaires d'AMM) des différents acteurs, il n'est pas utile de déclarer la même déclaration via différents circuits.

Concernant les circuits de déclaration, les tendances de ces dernières années se poursuivent avec une diminution des cas déclarés auprès du CPVL, qui reste toutefois encore la principale porte d'entrée de ces déclarations avec 40 % des déclarations rapportées en 2016. En revanche, les firmes pharmaceutiques et l'Anses-ANMV ont vu une augmentation du nombre de déclarations qui leur sont directement transmises respectivement de 35% et 24%.



La télédéclaration reste le moyen privilégié de déclarer à l'Anses-ANMV puisque sur les 987 rapports reçus directement par l'Anses-ANMV en 2016, 801 l'ont été au moyen du portail Web de l'Anses.

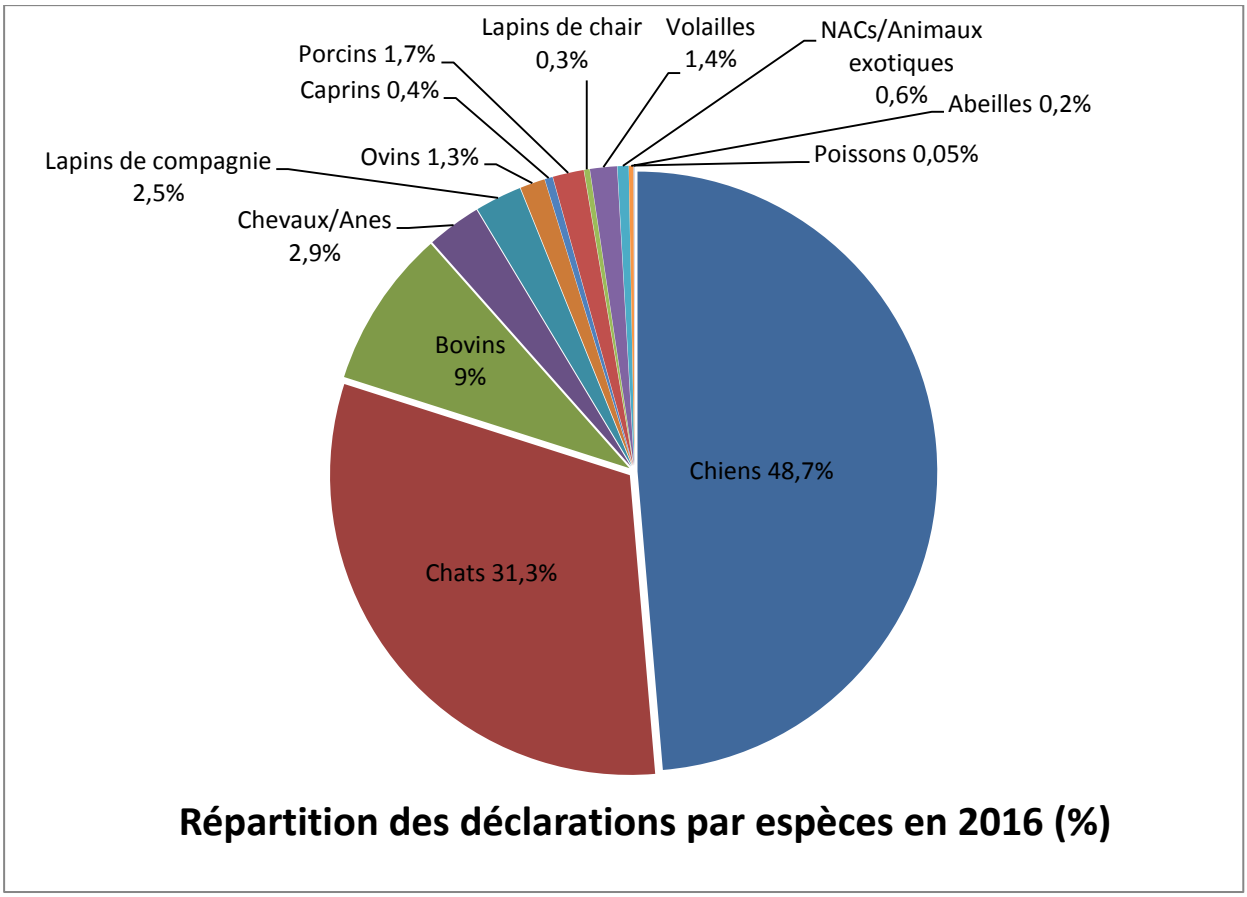
B. LES CAS GRAVES ET NON GRAVES CHEZ LES ANIMAUX EN 2016

Entre 2015 et 2016, le nombre total de déclarations spontanées concernant les animaux a augmenté de 5 %. Le pourcentage de cas graves a légèrement augmenté entre ces deux années (47,4 % de cas graves en 2015 contre 51 % en 2016). On verra si cette tendance est confirmée les prochaines années.

1. Répartition des cas par espèces

La très grande majorité des déclarations en 2016 concerne toujours les carnivores domestiques avec 80 % des déclarations. Celles concernant les bovins représentent une proportion de 9%. Pour les autres espèces, les déclarations représentent toujours moins de 3 % par espèce.

L'augmentation des déclarations concerne l'ensemble des espèces. Toutefois les plus fortes augmentations de déclarations se retrouvent chez les lapins de compagnie (multiplié par 2 entre 2014 et 2016), les autres NACs ou les animaux exotiques (x2 sur la même période), les volailles (multiplié par 3 sur la même période) ou les caprins (multiplié par 1.5). Si le taux d'augmentation de déclarations dans ces espèces s'avère élevé dans l'absolu, leur nombre reste encore toutefois très marginal (101 déclarations en 2016 concernant le lapin de compagnie, 58 déclarations pour les volailles, 54 chez les caprins ou 24 chez les NACs/animaux exotiques (principalement les furets et les cochons d'Inde).



Répartition des déclarations par espèces en 2016 (%)

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

Sachant qu'une *déclaration* d'évènement indésirable peut impliquer plusieurs médicaments, un total de 5201 médicaments a été impliqué dans les 4036 déclarations reçues pour l'animal.

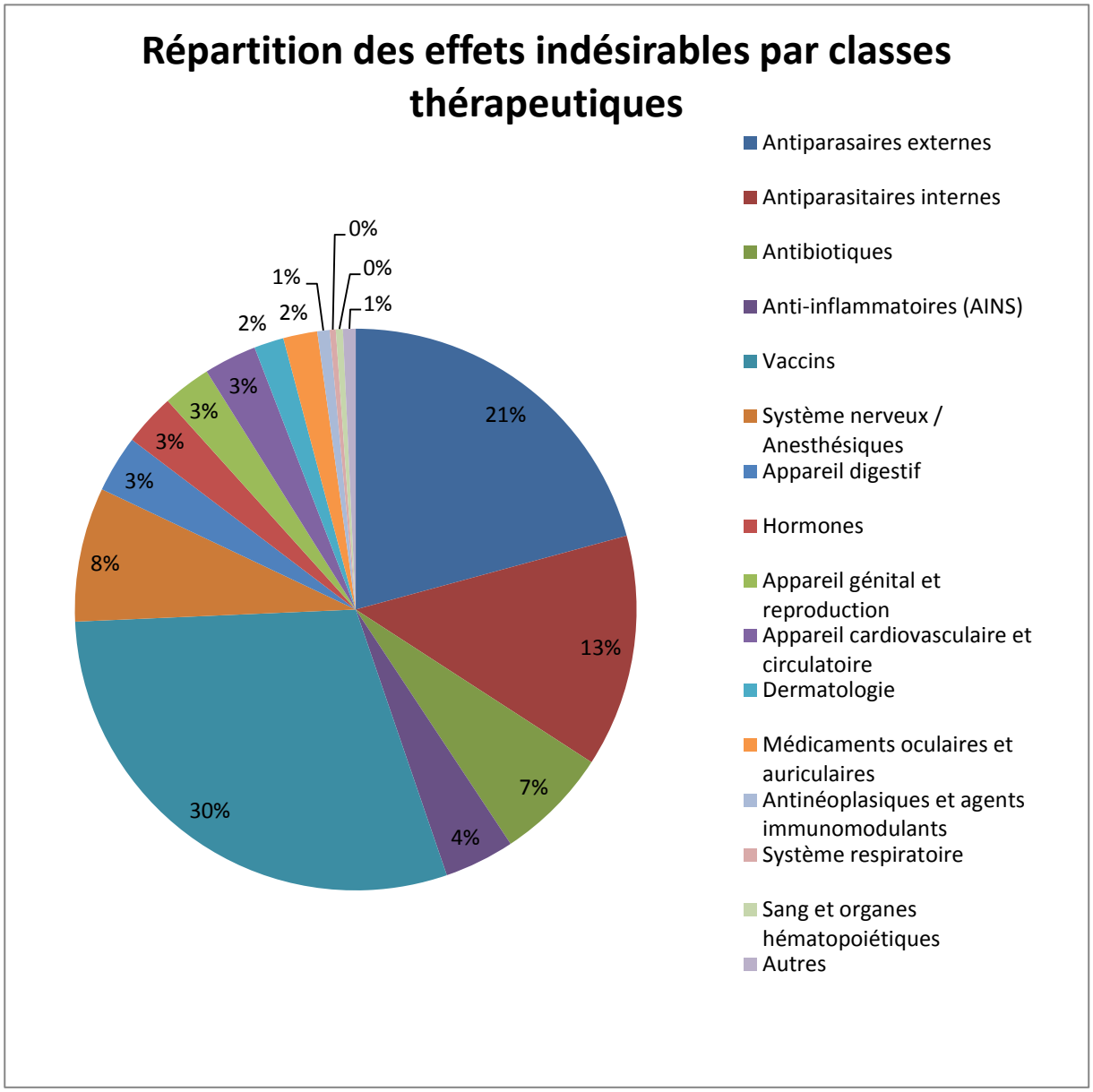
Les vaccins restent les principaux produits incriminés dans un évènement indésirable, quelle que soit l'espèce, à l'exception toutefois des chats qui réagissent davantage aux antiparasitaires internes ou externes. Cette exception s'explique en partie aux nombreuses intoxications chez le chat, notamment aux pyréthrinoïdes et qui résultent d'une utilisation erronée d'un produit destiné aux chiens, ou faisant suite à un léchage après application d'un produit topique.

Les vaccins sont majoritairement à l'origine de réaction d'hypersensibilité, de réaction de type anaphylactique ou allergique, et sont donc, de ce fait, fortement impliqués dans les évènements considérés comme graves. Dans cette catégorie thérapeutique, sur les 1169 déclarations concernées, 4 concernent des autovaccins.

Sur le terrain, plusieurs vaccins sont souvent administrés en même temps à un même animal. De même, les produits anesthésiques sont souvent utilisés en combinaison. Ces pratiques augmentent la représentation de ces classes thérapeutiques dans les déclarations.

	Chiens	Chats	Bovins	Chevaux / Anes	Ovins	Caprins	Porcins	Lapins de chair	Volailles	Lapins de compagnie	NAC / Animaux exotiques	Abeilles	Poissons	Total général
Vaccins	838	211	172	64	40	7	79	11	51	64	0	0	1	1538
Antiparasitaires externes	518	516	3	1	1	0	2	0	3	25	1	10	0	1080
Antiparasitaires internes	272	327	44	9	18	5	0	0	9	6	6	0	0	696
Système nerveux / Anesthésiques	190	142	26	39	0	0	0	0	0	2	3	0	0	402
Antibiotiques	122	68	103	15	2	6	1	2	9	5	8	0	0	341
Anti-inflammatoires (AINS)	95	62	20	30	1	0	0	0	0	1	1	0	0	210
Appareil digestif	88	48	23	5	4	0	0	0	1	2	0	0	0	171
Appareil cardiovasculaire et circulatoire	103	48	5	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	158
Hormones	90	56	3	2	0	0	0	0	0	0	5	0	0	156
Appareil génital et reproduction	73	22	46	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	144
Médicaments oculaires et auriculaires	68	33	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	102
Dermatologie	60	22	0	0	1	0	1	0	0	0	4	0	1	89
Antinéoplasiques et agents immunomodulants	27	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	37
Sang et organes hématopoiétiques	6	0	8	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	21
Système respiratoire	10	4	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18
Autres*	23	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	38
Total général	**2583**	**1584**	**455**	**167**	**69**	**19**	**90**	**13**	**73**	**106**	**30**	**10**	**2**	**5201**

* La catégorie de médicaments « Autres » comprend les allergènes, l'homéopathie et les médicaments à usage humain.



3 - Répartition des cas par type d'information

Le principal type de déclarations reçues pour l'animal concerne les effets indésirables. Ainsi, en 2016, 88.8% des rapports reçus pour l'animal sont des déclarations d'effets indésirables, suivis par les suspicions de manque d'efficacité (10.8%) et les problèmes de résidus (0.4%).

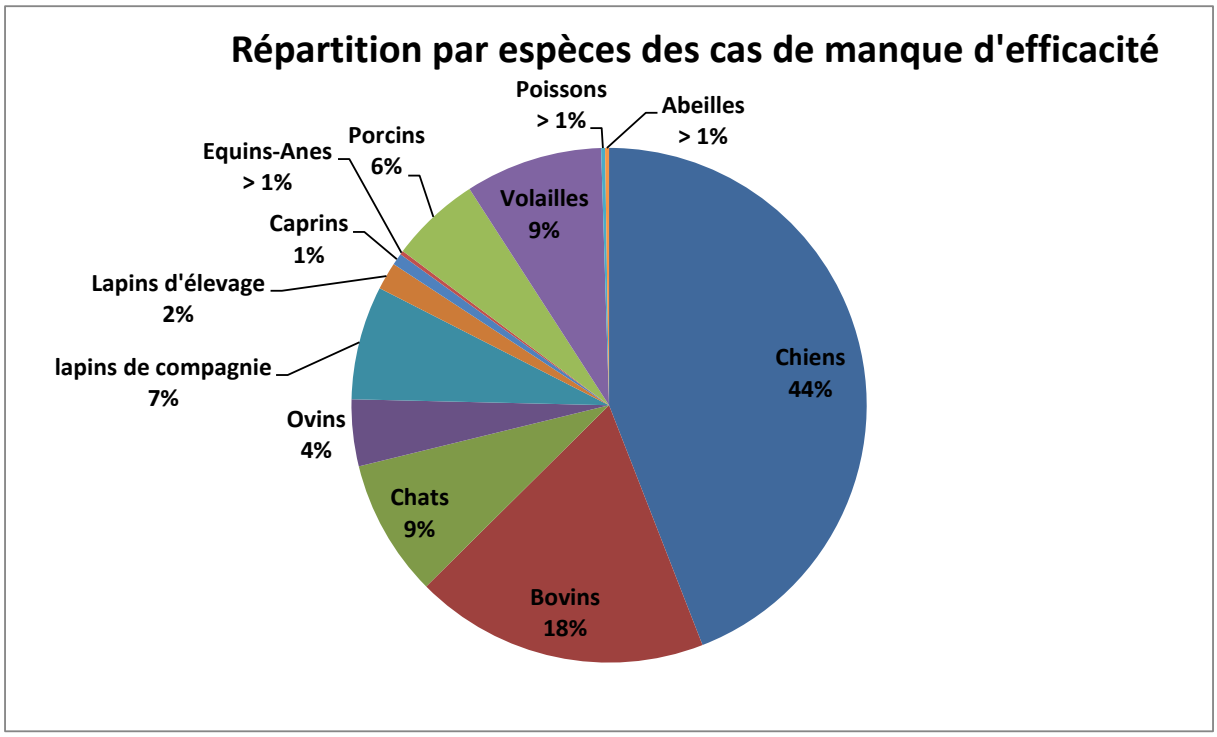
Aucun cas d'effet indésirable sur l'environnement n'a été déclaré. Les résultats des années précédentes montrent que, mis à part d'éventuels accidents (notamment des animaux sauvages consommant des carcasses d'animaux euthanasiés), le système de pharmacovigilance vétérinaire ne permet pas de mettre en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

Effets indésirables chez l'animal	3584
Manques d'efficacité	438
Problèmes de résidus	14
Problèmes environnementaux	0
Effets indésirables chez l'homme	77

Les suspicions de manque d'efficacité

Le nombre de suspicions de manque d'efficacité déclaré continue à augmenter (406 en 2016 contre 363 en 2015). Cette augmentation concerne l'ensemble des principales espèces. Cette évolution témoigne probablement d'une meilleure sensibilisation des vétérinaires et des éleveurs à ce volet de la pharmacovigilance, du fait des actions de communication et de formation mises en place ces dernières années.

Les espèces les plus représentées dans les déclarations de manque d'efficacité sont, comme les années précédentes, les chiens (44 %) et les bovins (18 %).



De même, comme les années précédentes, avec près 65 % des déclarations, la classe thérapeutique la plus représentée est les vaccins. Néanmoins, très souvent, l'évaluation de ces cas ne permet pas de conclure à une éventuelle inefficacité des vaccins concernés. En effet, les protocoles vaccinaux (nombre d'injections à réaliser, calendrier à suivre, âge minimum des animaux à vacciner…) nécessaires à l'acquisition d'une immunité adéquate ne sont pas toujours parfaitement respectés.

De plus, lorsque les indications thérapeutiques autorisées ne mentionnent qu'une protection partielle (exemple, réduction des signes cliniques), l'apparition de la maladie ne permet pas non plus de conclure à un manque d'efficacité.

Les problèmes de résidus

Comme les années précédentes, quelques déclarations relatives à des suspicions de résidus de médicaments vétérinaires dans le lait ont été déclarées. Ainsi, les 14 déclarations transmises à l'Anses-ANMV en 2016 concernent toutes des échantillons de lait déclarés « positifs » aux inhibiteurs par la méthode officielle de dépistage des résidus d'antibiotiques dans le lait. Toutefois, dans ces cas, aucune quantification ni identification de la ou des molécules incriminées n'était disponible ce qui ne permet pas d'évaluer le lien de causalité.

Les événements indésirables chez l'Homme

Des effets indésirables chez l'Homme peuvent survenir par contact avec les animaux traités, par contact direct avec le médicament vétérinaire lors de l'administration à l'animal, ou suite à une erreur de manipulation ou d'utilisation comme par exemple une ingestion accidentelle

En 2016, 60 rapports d'effets indésirables transmis à l'Anses-ANMV concernaient des cas humains, soit 1.9% du nombre total de déclarations reçues. En parallèle 364 cas supplémentaires ont été enregistrés par les centres antipoison (CAP.

Les principales classes thérapeutiques concernées dans ces 424 déclarations (impliquant 455 médicaments vétérinaires) sont les antiparasitaires externes (40 %) puis les vaccins (22 %). Les déclarations se répartissent ensuite entre les autres classes thérapeutiques.

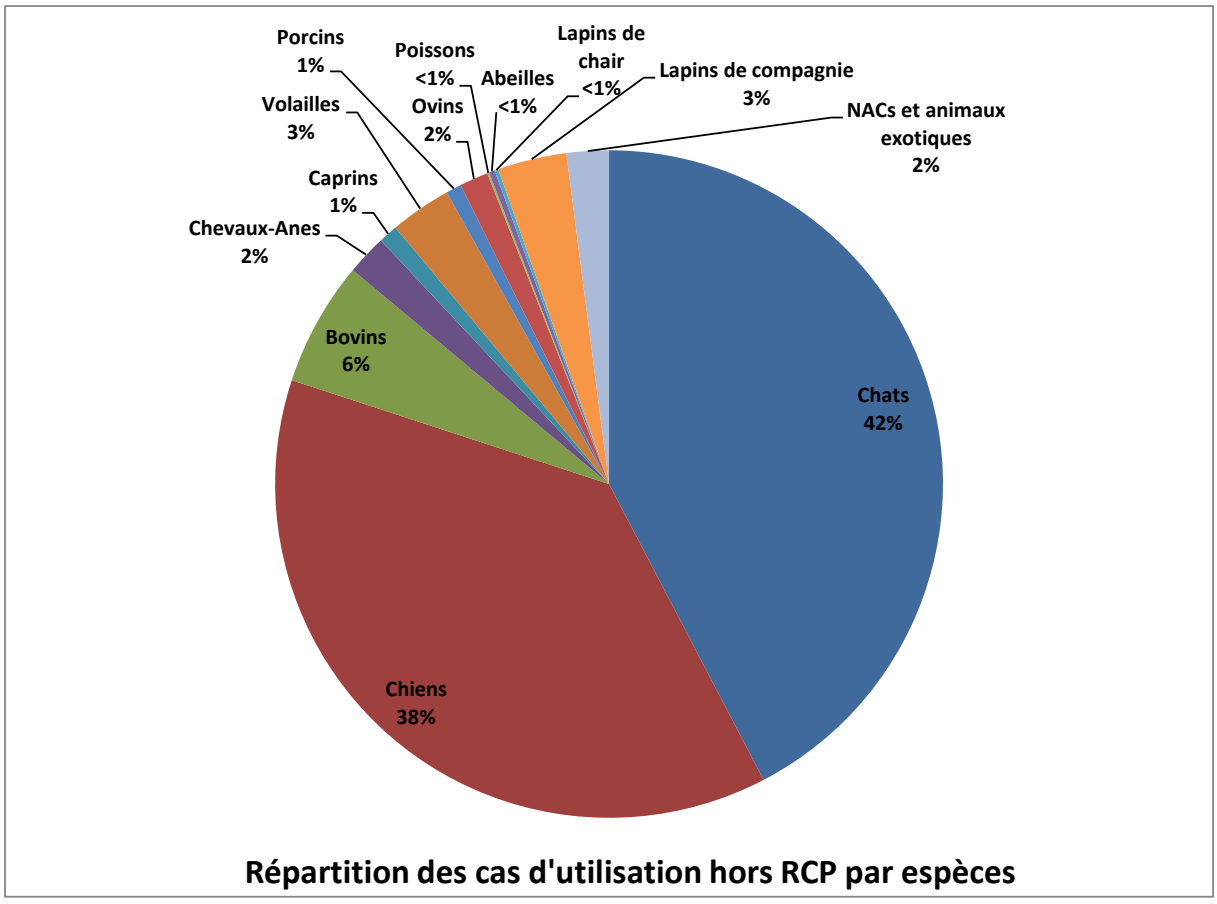
Cette répartition reflète les ventes de ces produits :

- Les antiparasitaires sont des produits qui sont largement utilisés lors de traitements de préventifs destinés à toute la population animale (pas seulement les animaux malades) et qui sont fréquemment administrés par les propriétaires eux-mêmes.
- Les vaccins arrivent en seconde position avec essentiellement des injections accidentelles. Bien qu'il s'agisse d'une catégorie de produit dont l'utilisation concerne potentiellement tous les animaux (du fait de son objectif préventif), 95 % des 86 déclarations pour lesquelles le nom du vaccin est précisé sont liées à l'utilisation de vaccins chez les animaux de production (principalement porcs et volaille). Ce constat n'est pas surpenant dans la mesure où dans les filières industrielles, il s'agit certes d'une vaccination individuelle mais sur un très grand nombre d'animaux, susceptible d'entrainer plus d'accidents.

Les symptômes décrits sont principalement des irritations transitoires et relativement bénignes : signes essentiellement cutanés, oculaires et/ou respiratoires avec les antiparasitaires externes, ou réactions inflammatoires locales en cas d'injections accidentelles. Dans ce cadre, une étude prospective nationale (2016-2018) sur les risques de complication lors de piqûres accidentelles avec les vaccins vétérinaires est en cours dans les centres antipoison.

4 - Les utilisations hors RCP

Le code de la santé publique (article L.5143-4) définit dans quelles conditions un vétérinaire peut prescrire l'utilisation d'un médicament en dehors des conditions de son autorisation. Sur l'ensemble des 4036 cas déclarés chez l'animal en 2016, 1077 concernaient des utilisations en dehors des conditions définies dans l'autorisation de mise sur le marché, ce qui représente environ, comme les années précédentes, plus de 30 % des déclarations. Toutefois, ce nombre est probablement sous-estimé, car, sauf mention contraire (en dehors des cas évidents tels qu'une espèce de destination non prévue par l'AMM), les effets indésirables sont considérés par défaut comme étant survenus à la suite d'une administration dans le cadre de l'autorisation du médicament.



Répartition des cas d'utilisation hors RCP par espèces

L'utilisation de médicaments vétérinaires en dehors des recommandations notées dans les RCP sur l'année 2016 concerne 400 cas chez le chien (38 % des déclarations) et 453 chez le chat (42 % des déclarations). Cette répartition par espèce est assez comparable aux résultats obtenus les années précédentes. Alors que la majorité des utilisations hors RCP sont des erreurs de doses chez le chien (46.7%, dont des surdosages majoritairement), l'utilisation de médicaments non destinées au chat prédominent dans les usages hors RCP dans cette espèce (51.7%), suivies des erreurs de doses (41.9%, dont les surdosages majoritairement).

La légère sur-représentation de l'espèce féline dans ces chiffres tient encore en partie aux nombreux cas (144) déclarés suite à l'utilisation hors AMM chez le chat d'antiparasitaires pour chiens à base de perméthrine. Toutefois, grâce aux différentes mesures mises en place par l'Anses-ANMV ces dernières années (étiquetage, communiqués de presse), ce type de déclarations est en nette diminution depuis plusieurs années.
Les antiparasitaires restent impliqués dans la grande majorité (environ les 2/3) des usages hors AMM déclarés chez des chats : il s'agit principalement de surdosages, d'usage chez des chats de produits destinés aux chiens et/ou d'erreur d'administration (ingestion de produits prévus pour application cutanée par exemple).
Ces tendances se retrouvent chez le chien, pour lesquels les antiparasitaires représentent également à eux seuls près de 40 % des cas déclarés d'usages hors AMM, avec des motifs très comparables.

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

C - LES ACTIONS SPECIFIQUES 2016

1 - La communication

L'Anses-ANMV communique régulièrement sur différentes thématiques en lien avec la pharmacovigilance. Les sujets abordés comprennent une synthèse des déclarations enregistrées, en lien avec un médicament spécifique, une classe thérapeutique et/ou une espèce donnée, mais également des notes de position afin de faciliter les déclarations et d'en améliorer la qualité. Ces informations sont diffusées via différents supports, tels que le site de l'Anses, la Newsletter de l'Ordre National des Vétérinaires, la presse professionnelle, les congrès. D'autre part, l'Anses-ANMV favorise la conduite de travaux de recherche et de thèse dans le domaine de la pharmacovigilance en mettant à disposition les données de la base nationale de pharmacovigilance.

Les articles

- **Définition d'un cas grave de pharmacovigilance en filière de production organisée**

Suite à un travail de réflexion mené par l'Anses-ANMV avec ses partenaires des filières porcine, avicole et cunicole, des critères objectifs et quantifiables permettant d'évaluer si un effet indésirable en filière industrielle doit être considéré comme grave, ont été définis et publiés sur le site de l'Anses[13]. L'objectif de cette réflexion est double :

- stimuler la déclaration dans les filières industrielles en aidant les vétérinaires concernés à remplir leurs obligations en matière de déclaration ;
- harmoniser les pratiques de classification entre les autorités et les titulaires d'AMM.

[13] : https://www.anses.fr/fr/system/files/Cas%20grave%20indus%20ANMV.pdf

Pour la mortalité et les troubles de la reproduction, il a donc été défini, selon la filière et les stades physiologiques des animaux, des taux au-delà desquels un événement doit être considéré comme un cas grave.

L'observation de signes cliniques individuels, permanents ou prolongés, susceptibles de mettre la vie de l'animal en danger ou à l'origine d'une incapacité importante est difficile à objectiver sur des lots importants d'animaux. Toutefois ces signes se traduisent le plus souvent de façon indirecte sur la consommation en eau et/ou en aliment avec des conséquences sur la croissance et ou les performances zootechniques.

En plus des cas de mortalité, il a été décidé de retenir également ces critères indirects en fixant, par filière, des taux de baisse de consommation d'eau, d'aliment et/ou de croissance au-delà desquels les conséquences de l'effet indésirable doivent être considérées comme graves et doivent amener à une déclaration.

Les critères retenus pour la filière porcine ont ainsi été présentés lors du congrès 2016 de l'Association Française de Médecine Vétérinaire Porcine (AFMVP).

- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens chez le chien**

Dans le but de mieux connaître les effets indésirables des différentes familles d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) administrés par voie orale, notamment en fonction de leur sélectivité sur les cyclo-oxygénases, une étude rétrospective a été réalisée sur les cas déclarés en France chez le chien au cours d'une période de 5 ans (2008-2012).

Dans plus de 75 % des cas impliquant un AINS, l'événement indésirable est survenu entre le 1er et le 15^{e} jour de traitement et dans 12,6 % des cas après le 60^{e} jour. Les AINS sont à l'origine d'effets indésirables urinaires, hématologiques et hépatobiliaires, proportionnellement plus nombreux qu'avec les autres médicaments. Les ulcères digestifs et les insuffisances rénales sont plus souvent rapportés avec les coxibs que dans les autres familles d'AINS

La totalité des résultats de cette étude a été publiée dans le Point Vétérinaire de Mars 2016 avec 2 autres articles : l'un sur les mécanismes d'action des AINS et la physiopathogénie de leurs effets secondaires (Dr C. HUGNET) et l'autre sur des recommandations d'utilisation de ces AINS (Drs J. ANDREJAK et J.F. ROUSSELOT).

Mécanismes d'action des AINS et la physiopathogénie de leurs effets secondaires

Bien que théoriquement la sélectivité d'un AINS pour l'iso-enzyme COX-2 pourrait être un avantage d'efficacité et de tolérance sur les AINS non sélectif, la prescription de ces médicaments dits COX-2 sélectifs a conduit à l'apparition d'effets indésirables, sans pour autant confirmer une meilleure efficacité systématiquement. La classification de cette sélectivité dépend de nombreux critères (espèce, tissus, ratio retenu) ce qui peut conduire à un usage marketing plus ou moins favorable selon le produit.

Utilisation des AINS chez le chien : mise en place et suivi du traitement

Les AINS sont prescrits chez le chien pour leurs propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques. Comme tous les médicaments, cette classe thérapeutique présente des effets indésirables, le plus souvent digestifs avec parfois des ulcères gastro-intestinaux. La plupart des effets indésirables peuvent être anticipés par l'identification avant prescription de facteurs de risque,

d'un bilan sanguin préalable, d'un choix raisonné de la molécule et de la durée minimale efficace de traitement. L'adhésion et la bonne compréhension du propriétaire, ajoutées à un suivi régulier de l'animal, permettent de mettre rapidement en évidence un effet indésirable ou d'identifier un facteur de risque.

Ces articles ont également été présentés lors du congrès 2016 de l'Association Française des Vétérinaires pour Animaux de Compagnie (AFVAC).

- **ALIZINE®**

L'ALIZINE® est un médicament à base d'aglépristone autorisé chez la chienne pour provoquer un avortement. Suite à des déclarations régulières faisant état d'un manque d'efficacité de ce médicament, l'Anses-ANMV a rappelé aux vétérinaires via la Newsletter de l'Ordre National des Vétérinaires, de :

- bien informer les propriétaires de l'importance de la visite de contrôle après traitement compte tenu des risques potentiels d'un possible manque d'efficacité comme indiqué dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'ALIZINE® (http://www.ircp.anmv.anses.fr).
- prêter une attention particulière à tout éventuel problème de santé affectant des animaux nés après un échec d'avortement.

- **La perméthrine à usage vétérinaire : origine, mécanismes d'action, effets toxiques et implication du pharmacien (thèse de doctorat en pharmacie de Manon GOULIN)**

La perméthrine est un pyréthroïde de type II, utilisé en pharmacie vétérinaire comme antiparasitaire externe chez les carnivores domestiques. Le chat présente une sensibilité particulière à la perméthrine, entraînant l'apparition de signes neurologiques sévères, pouvant parfois conduire à la mort de l'animal. Cette molécule est ainsi contre-indiquée dans cette espèce, et plusieurs rapports de l'ANMV ont été publiés dans ce sens. Néanmoins, chaque année, de nombreux félins sont encore victimes d'intoxications à la perméthrine. D'autre part, même si cet insecticide semble présenter une innocuité chez le chien, espèce à laquelle il est destiné, et chez l'homme, il apparait toutefois que plusieurs cas d'intoxications, plus ou moins graves, ont été répertoriés dans les 2 espèces. Dans ce cadre, les déclarations de pharmacovigilance sont indispensables pour permettre d'améliorer les connaissances sur la sécurité de l'utilisation de la perméthrine par le propriétaire et son entourage, et sur sa toxicité chez les espèces auxquelles le produit est destiné. Dans cette optique, le pharmacien, de par sa proximité avec les propriétaires mais aussi de par son statut de « spécialiste » du médicament, a un rôle important à jouer, à la fois dans la prévention, en conseillant efficacement les propriétaires d'animaux, mais également dans les déclarations d'intoxications.

- **Les effets indésirables de la céfalexine administrée chez les chiens atteints de pyodermite : étude prospective à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse (ENVT) (octobre 2013 - juin 2015) (thèse de doctorat en médecine vétérinaire de Mélodie BELZ)**

Cette thèse a permis de recenser les effets indésirables potentiellement induits par la céfalexine lors de la prise en charge thérapeutique des pyodermites chez le chien. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés correspondent à ceux listés dans la littérature, vomissements et diarrhées notamment. Les vomissements représentent 50% des effets indésirables et touchent 28% de la population étudiée. Les diarrhées quant à elles représentent 33% des effets indésirables et touchent

19% de la population étudiée.

Sur les 55 déclarations traitées par l'ANSES-ANMV au sein de la France entre octobre 2013 et juin 2015, 22% (12/55) sont issues de cette thèse. Cette contribution est importante dans la mesure où il s'agit uniquement des chiens atteints de pyodermite ayant consulté au service de dermatologie de l'ENVT. Ces chiffres montrent une réelle sous déclaration de la part des vétérinaires praticiens en France. Ce constat de sous-déclaration rejoint également celui de Cédric Chiarlone en 2014[14].

2 - Le suivi des autorisations

Modifications d'AMM

Grâce aux déclarations et à leur exploitation dans le cadre des activités de pharmacovigilance, mais également des données de la littérature, la conformité de la rubrique « Effets indésirables » du RCP des médicaments vétérinaires est régulièrement contrôlée. Cette rubrique peut être, si nécessaire, complétée et/ou modifiée afin de tenir compte de nouveaux effets indésirables et/ou de fréquence d'apparition d'effets déjà connus à actualiser. Ainsi en 2016, 39 médicaments ont fait l'objet d'une modification de leur RCP suite aux données de pharmacovigilance (Cf annexe).

Ces modifications concernent principalement la rubrique du RCP relative aux « Effet indésirables » (ex : les comprimés CIMALGEX®, les spot on VECTRA 3D SOLUTION SPOT-ON POUR CHIENS®, le vaccin LYOMYXOVAX®) mais peuvent également concerner d'autres rubriques comme les « Mises en garde particulières » (ex : FELIGEN CRP/R®), les « Précautions à prendre chez les animaux » (ex : KEXXTONE 32,4 G DISPOSITIF INTRARUMINAL A LIBERATION CONTINUE DESTINE AUX BOVINS®, VIRBACTAN®), voire encore les « Contre-indications » (ex : les spot on d'ADVOCATE®, ZERMEX 2% LA SOLUTION INJECTABLE POUR OVINS®).

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

Suspension d'AMM

VELACTIS®

Le VELACTIS® est un médicament vétérinaire commercialisé par le laboratoire CEVA Santé Animale pour l'aide au tarissement, dans le cadre du programme de gestion de troupeau de vaches laitières. Ce médicament à base de cabergoline est autorisé pour induire une réduction de la production laitière chez la vache au tarissement.
Il a été autorisé par la Commission Européenne en décembre 2015 et est commercialisé en Europe depuis fin mars 2016.

Des événements indésirables graves, ayant parfois entrainé la mort des vaches laitières, ont été observés après l'utilisation de ce produit dans certains pays (principalement au Danemark). Ces

[14] : Promouvoir la déclaration dans la profession vétérinaire : étude prospective et analyse du système de pharmacovigilance vétérinaire en milieu universitaire (Cédric CHIARLONE, Thèse vétérinaire – ENVT, 2014)

effets indésirables ont été signalés dans les 8 à 24 heures après administration. En France, 3 déclarations, dont 2 non graves, étaient alors enregistrées.

Dans un 1er temps, le laboratoire CEVA Santé Animale a stoppé la distribution de ce médicament fin juin 2016 et en parallèle, l'Anses-ANMV a publié un communiqué de presse afin d'alerter les vétérinaires et de leur demander d'exercer une surveillance particulière.

Des déclarations d'effets indésirables ayant continué à être enregistrées en Europe (319 vaches laitières pour environ 40 000 doses vendues), le Comité du médicament vétérinaire de l'EMA a, lors de sa réunion de mi-juillet, recommandé à la Commission Européenne de suspendre l'autorisation du VELACTIS®**.** Dans l'attente de cette décision, l'Anses-ANMV a suspendu l'utilisation de ce médicament en France le 25 juillet et demandé à CEVA Santé Animale d'organiser le rappel de tous les lots jusqu'aux éleveurs.

La décision de la Commission Européenne de suspendre l'autorisation de mise sur le marché du VELACTIS® a été publiée le 22/08/2016. La levée de cette suspension est subordonnée aux conditions suivantes :

- expliquer la cause sous-jacente des événements indésirables et des éventuels facteurs responsables, qui peuvent comprendre, entre autres, l'hypocalcémie;
- démontrer que l'administration du produit aux bovins ne conduit pas à un risque inacceptable d'évènements indésirables graves, dont le décubitus et le décès et, si nécessaire, proposer des mesures de gestion visant à atténuer ce risque qui peuvent être incluses dans les informations sur le produit;
- et démontrer un rapport bénéfice/risque du produit favorable.

A ce jour, l'AMM de ce médicament est toujours suspendue.

D - LE PROGRAMME 2017

Comme annoncé dans le dernier rapport, une des priorités de l'Anses depuis plusieurs années concerne l'amélioration du système de pharmacovigilance et notamment à faciliter les modalités de déclaration. En effet, dans le cadre des enquêtes et/ou discussions avec les vétérinaires sur les freins et les motivations à la déclaration, les supports de déclaration disponibles ont été évoqués. Pour promouvoir la pharmacovigilance, il faut que les outils soient le plus adaptés et faciles d'utilisation possibles. En conséquence, en avril 2017 une nouvelle version du site de télédéclaration[15] et un nouveau formulaire[16] plus adapté au traitement collectif, avec des données adaptées à chaque filière concernée ont été mis en ligne sur le site de l'Anses.

Déclarer un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament vétérinaire

Le nouveau site met à disposition des utilisateurs :

- des outils d'aide à la saisie en ligne (création de compte utilisateur, listes déroulantes, notes

[15] : https://pharmacovigilance-anmv.anses.fr/
[16] : https://pharmacovigilance-anmv.anses.fr/images/pdf/DECLARATION_ANIMAL_medecine_de_groupe.pdf

explicatives sur les informations attendues, …).

- des données de la déclaration variables en fonction de l'espèce animale concernée.
- une possible sélection des médicaments vétérinaires autorisés et des données associées (titulaires d'AMM, n° d'autorisation …) grâce à un interfaçage avec la base de données du médicament vétérinaire).
- la possibilité de joindre des documents (analyses, photos, …)

D'autre part, le Ministère des affaires sociales et de la Santé a également mis à disposition début 2017 un portail unique et commun de signalement des évènements sanitaires indésirables[17]. Le but de ce portail est de promouvoir le signalement en permettant à tout professionnel de santé et tout usager, de déclarer en quelques clics « tout événement indésirable ou tout effet inhabituel ayant un impact négatif sur la santé » dont il a connaissance. Les effets indésirables chez l'Homme liés à l'utilisation d'un médicament vétérinaire peuvent être déclarés via ce portail.

IV. Actions à l'international[18] : rôle de centre collaborateur de l'OIE

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

L'Anses-ANMV poursuit sa participation à des actions internationales en tant que membre de la PIC/S (organisation de coordination pour l'inspection pharmaceutique) et du VICH (Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'enregistrement des médicaments vétérinaires). Au sein de ces instances sont discutées les règles et les exigences techniques applicables à la fabrication industrielle des médicaments au plan mondial, qui sont ensuite adoptées au niveau européen et s'appliquent à l'ensemble des pays membres de l'Union européenne afin de garantir une harmonisation des pratiques et la qualité des médicaments vétérinaires à l'échelle européenne.

C. Inspection

Chaque année, les inspecteurs de l'Anses-ANMV conduisent également des inspections en pays tiers, dans des établissements fabricants des médicaments vétérinaires destinés au marché européen. En 2016, 7 inspections ont été conduites à l'international.
Les inspecteurs participent aux réunions de la PIC'S : l'ANMV en partenariat avec l'agence anglaise VMD pilote un projet de création d'un groupe de travail sur le médicament vétérinaire au sein de la PICs. L'objet de ce groupe de travail est principalement d'identifier les besoins spécifiques des

[17] : https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil

[18] https://www.anses.fr/fr/content/activit%C3%A9s-internationales-de-lagence-nationale-du-m%C3%A9dicament-v%C3%A9t%C3%A9rinaire

inspecteurs en matière d'inspection BPF des médicaments vétérinaires et de proposer éventuellement des nouvelles lignes directrices ou révisions des BPF actuelles.

D. Laboratoire Contrôle de la qualité

L'Anses-ANMV a mis en place des échanges avec des laboratoires étrangers situés dans des pays où la contrefaçon sévit de manière endémique (Asie, Afrique) notamment la Chine et la Thaïlande.

De plus, le laboratoire de contrôle poursuit son aide au développement par le soutien à la mise en place d'un laboratoire de contrôle qualité des médicaments vétérinaires au Cameroun (au sein du Lanavet). Le personnel du Lanavet a ainsi été formé dans les locaux de l'agence (soutien à la mise en service et activité de conseil : qualification des équipements, habilitation du personnel, activité rédactionnelle).

CONCLUSION

Les efforts consentis depuis 2011 pour assurer une politique de contrôle post-AMM ont été poursuivis en 2016.

Inspection et surveillance du marché

Au cours de l'année passée, 66 établissements pharmaceutiques vétérinaires ont été inspectés et évalués conformes dans tous les cas, à l'issue de la phase contradictoire et/ou des actions correctives réalisées dans le cas de mise en demeure notamment. Au cours des inspections, l'accent a été mis sur l'encouragement d'une politique de management du risque, quelle que soit l'activité de l'établissement. Celle-ci était déjà très largement implantée chez les fabricants de médicaments vétérinaires, et de façon moins systématique chez les exploitants et les distributeurs.
De même, le contrôle des données numériques va être accru conformément aux recommandations de l'annexe 11 des BPF. Cette vérification de l'intégrité des données numériques sera un point fort des prochains plans d'inspection.

Concernant les activités de surveillance du marché (défauts qualité, rappel de lots, contrôle de la publicité et contrôle des médicaments vétérinaires), on n'observe pas d'évolution notable du nombre de déclarations déposées, de contrôle de documents ou d'analyses réalisées. En revanche, les questionnements au sujet des produits frontières sont de plus en plus récurrents (qualification de produits en tant que médicaments vétérinaires selon la règlementation), les plaintes ou dénonciations relatives à la vente de produits sur les sites internet sont également croissantes. Dans ce contexte, la poursuite de développement de méthodes analytiques pour détecter les contrefaçons s'avère pertinente. Cette activité est renouvelée dans le plan d'actions des années à venir, tout comme la mise en place d'une stratégie, avec les parties prenantes (fabricants, exploitants, distributeurs, vétérinaires et éleveurs), permettant une meilleure gestion des ruptures. Il s'agit d'assurer une réflexion anticipée pour la mise en place de solutions alternatives en cas de rupture avérée sur le terrain.

Pharmacovigilance
Avec 5 % d'augmentation par rapport à l'année précédente, le bilan 2016 montre que l'augmentation du nombre total de déclarations observées ces dernières années se poursuit. Les résultats sont dans l'ensemble comparables à ceux obtenus les années précédentes et confirment que le système national mis en place permet effectivement de détecter de nouveaux signaux (nouveau signe clinique grave comme non grave, augmentation d'incidence) et donc de compléter les connaissances disponibles sur les médicaments vétérinaires.
Ces nouvelles informations sont portées à la connaissance de tous via le site internet de l'Anses par l'intermédiaire des « Lettre d'information mensuelle sur les médicaments vétérinaires » et de la base iRCP (http://www.ircp.anmv.anses.fr/) qui permet de consulter le RCP (résumé des caractéristiques du produit) actualisé de tous les médicaments vétérinaires autorisés.

Depuis 2011, le nombre de déclarations enregistrées par l'agence a augmenté de 46 %. Cette augmentation importante est liée notamment aux différentes actions de promotion de la pharmacovigilance qui sont réalisées chaque année par l'Anses-ANMV, que ce soit en termes de formation ou de communication. En 2016, l'accent a été mis sur la communication.

Programme 2017

En plus des perspectives spécifiques à chaque activité qui sont décrites dans les chapitres correspondants de ce rapport, sont également inscrites dans le programme général de l'Anses-ANMV, deux thématiques transverses vont marquer l'activité de l'ANMV en 2017: il s'agit de la poursuite des travaux relatifs à la réforme réglementaire et la mise en place d'un plan d'action dans le contexte particulier de la sortie de la Grande-Bretagne à l'horizon de mars 2019. Dans ce contexte l'ANMV a réfléchi à une stratégie pour se préparer à ces changements et renforcer son positionnement au niveau européen.

ANNEXE

LES MODIFICATIONS D'AMM EN LIEN AVEC LA PHARMACOVIGILANCE ET NOTIFIEES EN 2016

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

Nom du médicament	Titulaire de l'AMM	Rubrique modifiée	Libellé de la rubrique modifiée
DRONTAL CHAT DUO	BAYER HEALTHCARE	*Effets indésirables*	~~Aucun connu.~~ **Des troubles légers et transitoires d'ordre digestif, comme de l'hyper salivation et/ou des vomissements, et des troubles légers et transitoires d'ordre neurologique, comme de l'ataxie, peuvent survenir dans des cas extrêmement rares.**
OPHTALON	LABORATOIRE TVM	*Effets indésirables*	~~Non connus.~~ **De très rares cas d'affections oculaires telles que conjonctivite, blépharite, irritation oculaire et ulcère cornéen ont été observés chez le chat.**
CANDILAT COMPRIMES	LABORATOIRE TVM	*Effets indésirables*	~~Non connus.~~ **Dans de très rares cas, des vomissements, une ataxie et/ou une hyperactivité ont été rapportées**
LYOMYXOVAX	MERIAL	*Effets indésirables*	~~Aucun effet indésirable n'a été observé après vaccination.~~ **Dans de très rares cas, l'apparition d'une masse au site d'injection (de type fibrome de Shope ou fibrosarcome) a été rapportée.**
EQUIP EHV 1-4	ZOETIS FRANCE	*Effets indésirables*	**Un gonflement local transitoire au site d'injection a été très fréquemment observé. Normalement, ce gonflement local ne mesure pas plus de 5 cm de diamètre et disparait dans les quelques jours à 6 jours après la vaccination. Une augmentation transitoire de la température rectale persistant jusqu'à 2 jours après administration et ne dépassant pas 1,7°C a été fréquemment observée. Ces signes cliniques se résorbent généralement sans traitement.** *Rarement, des cas de raideurs, anorexie et*

Nom du médicament	Titulaire de l'AMM	Rubrique modifiée	Libellé de la rubrique modifiée
			léthargie ont été rapportés. ***Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir dans de très rares cas****. Dans ces cas, un traitement approprié est recommandé.*
GELMINTHE	LABORATOIRES OMEGA PHARMA FRANCE	*Effets indésirables*	**La rubrique a été complètement revue, le nouveau libellé est :** Des cas peu fréquents d'hypersalivation, de diarrhées et de vomissements peuvent être observés. En cas de vomissement survenant moins de 4 heures après l'administration, recommencer le traitement le lendemain en fractionnant la dose.
CIMALGEX (3 médicaments)	VETOQUINOL	*Effets indésirables*	De légers troubles gastro-intestinaux passagers (vomissements et/ou diarrhée) sont généralement relevés. Dans de rares cas, des troubles gastro-intestinaux sérieux tels qu'hémorragie ou formation d'ulcères ont été notés. D'autres effets indésirables incluant anorexie ou léthargie peuvent également êtreobservés dans de rares cas. Dans de très rares cas, des augmentations des paramètres biochimiques de la fonction rénale ont été notés. **Par ailleurs, dans de très rares cas, une insuffisance rénale a été rapportée.** Comme pour tout traitement de longue durée avec des AINS, la fonction rénale doit être surveillée. Si l'un des effets indésirables observés persiste à l'arrêt du traitement, demandez conseil à votre vétérinaire. Si des effets secondaires apparaissent tels que vomissements incessants, diarrhées à répétition, sang dans les fèces, perte de poids soudaine, anorexie, léthargie ou détérioration de paramètres biochimiques hépatiques ou rénaux, l'utilisation du produit doit être interrompue et une surveillance appropriée et/ou un traitement doivent être mis en place.
VECTRA 3D SOLUTION SPOT-ON POUR CHIENS (5 médicaments)	***CEVA SANTE ANIMALE***	*Effets indésirables*	Un érythème transitoire, des signes de prurit ou d'autres signes de gêne au point d'application ont rarement été rapportés, et disparaissent habituellement spontanément dans les 24 heures

Nom du médicament	Titulaire de l'AMM	Rubrique modifiée	Libellé de la rubrique modifiée
			suivant l'administration du produit. **Dans de rares cas, des troubles du comportement tels qu'une hyperactivité, de l'anxiété ou des vocalisations, des signes systémiques tels qu'une léthargie ou de l'anorexie et des signes neurologiques tels que des tremblements musculaires, ont été rapportés.** Des symptômes gastro-intestinaux tels que des vomissements ou de la diarrhée ont également été très rarement rapportés. Des modifications esthétiques transitoires (aspect humide, poils ébouriffés et dépôts) au point d'application ont été très rarement rapportées, ces effets ne sont généralement plus visibles après 48 heures.
SCANIL CHIOTS ET PETITS CHIENS SCANIL CHIENS DE PLUS DE 10 KG	LABORATOIRE OMEGA PHARMA FRANCE	*Effets indésirables*	**La rubrique a été complètement revue, le nouveau libellé est :** Des troubles digestifs (vomissements, diarrhée, anorexie, nausée, ...) peuvent survenir dans des cas peu fréquents, notamment quand le produit n'est pas administré conformément aux recommandations.
CANIGEN CHPPI/L LYOPHILISAT ET SUSPENSION POUR SUSPENSION INJECTABLE POUR CHIENS	VIRBAC	*Effets indésirables*	Après l'administration d'une dose de vaccin, **une réaction locale modérée qui disparaît spontanément en 1 à 2 semaines est fréquemment observée**. **Cette réaction locale transitoire peut prendre la forme d'une tuméfaction (≤ 4 cm) ou d'un léger œdème local diffus, dans de rares cas accompagné de douleur ou de prurit.** **Un état léthargique transitoire est fréquemment noté. Dans de rares cas, une hyperthermie ou des troubles digestifs tels que de l'anorexie, de la diarrhée ou des vomissements peuvent survenir.** Des réactions d'hypersensibilité **ont été très rarement rapportées**. En cas de réaction allergique ou anaphylactique, un traitement symptomatique approprié doit être immédiatement administré.
VERSIGUARD	ZOETIS FRANCE	*Effets indésirables*	Après administration sous-cutanée, **dans de très rares cas**, un gonflement transitoire peut

Nom du médicament	Titulaire de l'AMM	Rubrique modifiée	Libellé de la rubrique modifiée
RABIES			apparaître au site d'injection chez toutes les espèces cibles. Le gonflement peut atteindre un diamètre maximum de **10 mm** et peut être associé dans de rares cas à une légère gêne. Ces réactions disparaissent généralement dans les 10 jours. ~~Chez les furets, des réactions telles que des gonflements d'un diamètre maximum de 10 mm peuvent apparaître.~~ **Très rarement**, après administration intramusculaire, chez toutes les espèces **cibles autres que les chiens**, une légère douleur transitoire (qui peut, **dans de rares cas**, être associée à un gonflement) peut apparaître au site d'injection. Le gonflement peut atteindre un diamètre maximum de 2 cm. Ces réactions disparaissent généralement dans les 7 jours. ~~Après l'administration concomitante ou mélangée de VERSIGUARD RABIES avec un autre vaccin de la gamme canine VANGUARD, les chiens peuvent présenter un gonflement transitoire (jusqu'à 6 cm) au site d'injection ainsi qu'au niveau des nœuds lymphatiques sous-mandibulaires et/ou préscapulaires, 4 heures après la vaccination. Ces signes disparaissent dans les 24 heures.~~ Dans de **très** rares cas, ~~comme avec tout vaccin~~, des réactions d'hypersensibilité peuvent se produire. Si de telles réactions apparaissent, un traitement approprié doit être administré sans délai.
ESTRUMATE	INTERVET	*Effets indésirables*	Une infection anaérobie peut survenir en cas de pénétration de bactéries anaérobies au site d'injection, en particulier suite à l'injection intramusculaire. Dans le cadre de l'induction de la parturition, en fonction de la date de traitement par rapport à la date de conception, l'incidence de rétention placentaire peut être augmentée. **Dans de très rares cas, des réactions de type anaphylactique peuvent être observées, nécessitant des soins médicaux immédiats.**
DEXADRESON	INTERVET	***Effets indésirables***	En cas d'usage prolongé, les corticostéroïdes tels que la dexaméthasone peuvent provoquer un

Nom du médicament	Titulaire de l'AMM	Rubrique modifiée	Libellé de la rubrique modifiée
DEXAFORT			hypercorticisme iatrogène, une polyuropolydipsie (PUPD), une immunodépression, une boulimie et une redistribution des réserves lipidiques de l'organisme. L'utilisation de corticostéroïdes chez des vaches et des chèvres en lactation peut induire une baisse temporaire de la production laitière. L'induction de la parturition à l'aide de corticostéroïdes peut être associée à une viabilité réduite de la descendance et à une augmentation de l'incidence des rétentions placentaires. **Dans de très rares cas, des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir.**
DEXAMEDIUM	INTERVET	*Effets indésirables*	En cas d'usage prolongé, les corticostéroïdes tels que la dexaméthasone peuvent provoquer un hypercorticisme iatrogène, une polyuropolydipsie (PUPD), une immunodépression, une boulimie et une redistribution des réserves lipidiques de l'organisme. L'utilisation de corticostéroïdes chez des bovins en lactation peut induire une baisse temporaire de la production laitière. *Dans de rares cas, des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir.*
ADVOCATE (6 médicaments)	BAYER HEALTHCARE	*Contre-indications*	Ajout de la contre-indication : **Ne pas utiliser sur les canaris**
		Précautions particulières d'emploi chez l'animal	Ajout de la précaution : **L'imidaclopride est toxique pour les oiseaux, notamment les canaris.**
KEXXTONE 32,4 G DISPOSITIF INTRARUMINAL A LIBERATION CONTINUE DESTINE AUX BOVINS	ELI LILLY AND COMPANY	*Précautions particulières d'usage*	**L'ingestion ou l'exposition orale au monensin peut être fatale chez les chiens, les chevaux, les autres équidés ou les pintades.** Tenir toute formulation contenant du monensin hors de la portée des chiens, chevaux, autres équidés ou pintades. **Etant donné le risque de régurgitation d'un bolus, ne pas laisser l'accès pour ces espèces aux endroits où sont gardées des vaches traitées.**
		Effets indésirables	**Dans de rares cas, des signes digestifs (par ex. diarrhée, désordres gastriques) ont été**

Nom du médicament	Titulaire de l'AMM	Rubrique modifiée	Libellé de la rubrique modifiée
			observés. **Dans de très rares cas, une obstruction de l'œsophage a été observée.**
FRADEXAM POMMADE	LABORATOIRE TVM	*Effets indésirables*	~~Non connus.~~ **Dans de très rares cas, des réactions locales de types allergiques, telles que rougeur, œdème des paupières et douleur ont été observées.**
PROFENDER SOLUTION POUR SPOT ON POUR CHATS (3 médicaments)	BAYER HEALTHCARE	*Effets indésirables*	Le produit peut provoquer de la salivation et des vomissements dans de très rares cas. **Des troubles neurologiques légers et transitoires comme de l'ataxie ou des tremblements peuvent apparaître dans de très rares cas. Ces symptômes** résulteraient du léchage du site d'application par le chat, immédiatement après le traitement. Dans de très rares cas après administration de Profender, une alopécie transitoire, du prurit et/ou une inflammation ont été observés au site d'application.
EQUEST PRAMOX	ZOETIS FRANCE	*Effets indésirables*	Les jeunes animaux ont montré dans de rares cas une lèvre inférieure flasque, une ataxie et un gonflement du nez. **Une anorexie et une léthargie ont été rapportées dans de très rares cas**. Ces effets indésirables sont passagers et disparaissent spontanément. Dans les cas de fortes infestations, la destruction des parasites peut provoquer des coliques modérées et transitoires et des fèces ramollis chez les animaux traités.
SERESTO COLLIER CHATS	BAYER HEALTHCARE	*Effets indésirables*	**Dans de rares cas**, de légers troubles comportementaux pouvant inclure un grattage au site d'application peuvent être observés chez les animaux non habitués à porter des colliers, durant les premiers jours qui suivent sa mise en place. Veiller à ce que le collier ne soit pas trop serré. De légères réactions au site d'application comme un prurit, un érythème, une perte de poils peuvent survenir. Ces réactions ont été peu fréquemment reportées et disparaissent habituellement en 1 ou 2 semaines sans avoir à retirer le collier. Dans certains cas, un retrait temporaire du collier peut être recommandé

Nom du médicament	Titulaire de l'AMM	Rubrique modifiée	Libellé de la rubrique modifiée
			jusqu'à la disparition des symptômes. Dans de rares cas, des réactions au site d'application telles que dermatite, inflammation, eczéma ou lésions peuvent survenir et dans ces cas, il est recommandé de retirer le collier. Dans de rares cas, des réactions légères et transitoires comme de la dépression, un changement de prise alimentaire, de la salivation, des vomissements et de la diarrhée peuvent survenir au départ. Comme avec d'autres applications topiques, des dermatites allergiques de contact peuvent survenir chez des animaux hypersensibles.
SERESTO COLLIER PETIT CHIENS SERESTO COLLIER GRANDS CHIENS	BAYER HEALTHCARE	*Effets indésirables*	**Dans de rares cas**, de légers troubles comportementaux pouvant inclure un grattage au site d'application peuvent être observés chez les animaux non habitués à porter des colliers, durant les premiers jours qui suivent sa mise en place. Veiller à ce que le collier ne soit pas trop serré. De légères réactions au site d'application comme un prurit, un érythème, une perte de poils peuvent survenir. Ces réactions ont rarement été reportées et disparaissent habituellement en 1 ou 2 semaines sans avoir à retirer le collier. Dans certains cas, un retrait temporaire du collier peut être recommandé jusqu'à la disparition des symptômes. Dans de très rares cas, des réactions au site d'application telles que dermatite, inflammation, eczéma ou lésions peuvent survenir et dans ces cas, il est recommandé de retirer le collier. **Dans de rares cas, des troubles neurologiques comme de l'ataxie, des convulsions et des tremblements peuvent apparaître. Dans ce cas, le retrait du collier est recommandé.** Dans de rares cas, des réactions légères et transitoires comme la dépression, le changement de prise alimentaire, salivation, vomissement et diarrhée peuvent survenir au début.
ZOLVIX	ELANCO EUROPE	*Mises en garde particulières à chaque espèce*	L'efficacité n'a pas été établie chez les ovins pesant moins de 10 kg.

Nom du médicament	Titulaire de l'AMM	Rubrique modifiée	Libellé de la rubrique modifiée
		cible	Les pratiques suivantes doivent être scrupuleusement évitées, dans la mesure où elles majorent le risque de développement de résistance et peuvent entraîner une inefficacité du traitement : • L'usage trop fréquent et répété d'anthelminthiques de la même classe sur une durée prolongée. **Il est recommandé de ne pas utiliser le produit plus de deux fois par an.** • Le sous-dosage, qui peut être dû à une sous-estimation du poids vif, à une mauvaise administration du médicament vétérinaire, ou à l'absence d'étalonnage du dispositif de dosage. Afin de retarder le développement de résistance, il est conseillé aux utilisateurs de vérifier le succès du traitement (aspect clinique, nombre d'oeufs dans les matières fécales). Les cas cliniques suspectés de résistance aux anthelminthiques doivent faire l'objet d'une étude complémentaire au moyen de tests appropriés (tests de réduction du nombre d'oeufs dans les matières fécales, par exemple) **après discussion avec le vétérinaire responsable**. Si les résultats du/des test(s) suggèrent fortement une résistance à un anthelminthique particulier, il conviendra d'utiliser une molécule anthelminthique d'une autre classe pharmacologique, dotée d'un mode d'action différent. **Il a été démontré que l'augmentation de refuges (ex : source de parasites qui n'ont pas été exposés aux anthelminthiques) retardait le développement de résistances. Toutefois, ceci doit être considéré seulement après avis médical.**
BUPAQ MULTIDOSE 0,3 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR CHIENS ET CHATS	RICHTER PHARMA	*Effets indésirables*	Chez le chien, les effets suivants peuvent survenir : salivation, bradycardie, hypothermie, agitation, déshydratation et myosis et, dans de rares cas, hypertension et tachycardie. Chez le chat, une mydriase et des signes d'euphorie (ronronnements, augmentation des déplacements et frottements excessifs) surviennent fréquemment et disparaissent habituellement en 24 heures. La buprénorphine peut entraîner une dépression

Nom du médicament	Titulaire de l'AMM	Rubrique modifiée	Libellé de la rubrique modifiée
			respiratoire (voir rubrique «Précautions particulières d'emploi »). Lorsque le produit est utilisé à des fins analgésiques, une sédation est rarement observée mais peut survenir à des doses plus élevées que les doses recommandées. **Une gêne ou une douleur au point d'injection, à l'origine de vocalisations peut survenir très rarement.** **Cet effet est normalement temporaire.**
NOBIVAC L4	INTERVET INTERNATIONAL	*Effets indésirables*	Une augmentation légère et transitoire de la température corporelle (≤ 1°C) **a été très fréquemment observée lors des études cliniques**, durant quelques jours après la vaccination, chez certains chiots présentant une baisse de l'activité et/ou une réduction de l'appétit. Un petit œdème transitoire au point d'injection (≤ 4 cm), qui peut occasionnellement être ferme et douloureux à la palpation, **a été très fréquemment observé lors des études cliniques.** De tels œdèmes auront disparu ou auront nettement diminué dans les 14 jours suivant la vaccination. **Dans de très rares cas, des signes cliniques d'anémie hémolytique à médiation immunitaire, de thrombopénie à médiation immunitaire, ou de polyarthrite à médiation immunitaire ont été rapportés. Dans de très rares cas, une réaction d'hypersensibilité aiguë transitoire peut survenir. De telles réactions peuvent évoluer vers un état plus grave (anaphylaxie), pouvant mettre la vie en danger. Si de telles réactions surviennent, un traitement approprié est recommandé.**
ZERMEX 2% LA SOLUTION INJECTABLE POUR OVINS	ZOETIS FRANCE	*Contre-indications*	Ne pas utiliser chez des moutons de moins de 15 kg de poids vif. **Ne pas injecter le produit par voie intravasculaire. L'injection intravasculaire peut entraîner ataxie, paralysie, convulsions, collapsus et la mort. Voir rubrique « Précautions particulières d'emploi chez les animaux».** **Ne pas utiliser dans les cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.**

Nom du médicament	Titulaire de l'AMM	Rubrique modifiée	Libellé de la rubrique modifiée
LEPTO CI	ZOETIS FRANCE	*Effets indésirables*	**Dans de très rares cas**, des réactions d'hypersensibilité (**notamment œdème facial, urticaire) ont été rapportées** : administrer une préparation à base de corticoïde ou d'adrénaline. **Dans de très rares cas, des symptômes digestifs (vomissements, diarrhée), systémiques (abattement, hyperthermie) et des réactions au site d'injection (notamment gonflement, douleur) ont été rapportés.**
VANGUARD 7	ZOETIS FRANCE	*Effets indésirables*	**Dans de très rares cas**, des réactions d'hypersensibilité (**notamment choc anaphylactique, œdème facial**) **ont été rapportées, certaines pouvant être fatales** : administrer une préparation à base de corticoïde ou d'adrénaline. **Dans de très rares cas, des symptômes digestifs (vomissements, diarrhée), systémiques (abattement, hyperthermie) et des réactions au site d'injection (notamment gonflement, douleur) ont été rapportés.** Après l'administration mélangée avec VANGUARD R, les chiens peuvent présenter un gonflement transitoire (jusqu'à 6 cm) au site d'injection ainsi qu'au niveau des nœuds lymphatiques sous mandibulaires et/ou pré-scapulaires, 4 heures après la vaccination. Ces signes disparaissent dans les 24 heures.
EURICAN DAP-L EURICAN DAP-LR	MERIAL	*Effets indésirables*	**La rubrique a été complètement revue, le nouveau libellé est :** Dans de très rares cas, des réactions d'hypersensibilité (notamment œdème facial, choc anaphylactique) ont été rapportées, certaines pouvant être fatales : administrer une préparation à base de corticoïde ou d'adrénaline. Dans de très rares cas, des symptômes digestifs (vomissements, diarrhée), systémiques (abattement, hyperthermie) et des réactions au site d'injection ont été rapportés.
VERSICAN PLUS (7 médicaments)	ZOETIS BELGIUM	*Effets indésirables*	Après l'administration sous-cutanée à des chiens un gonflement transitoire (jusqu'à 5 cm) peut fréquemment être observé au site d'injection, celui-ci peut occasionnellement être douloureux,

Nom du médicament	Titulaire de l'AMM	Rubrique modifiée	Libellé de la rubrique modifiée
			chaud ou associé à une rougeur. Tout gonflement peut soit disparaitre spontanément, soit fortement diminuer dans les 14 jours après la vaccination. Dans de rares cas des signes gastro-intestinaux tels que de la diarrhée, des vomissements ou une anorexie et une diminution de l'activité sont possibles. Comme pour tout vaccin, l'apparition de réactions d'hypersensibilité (**ex : anaphylaxie, œdème de Quincke, dyspnée, choc circulatoire, collapsus**) est occasionnelle voire rare. Si une telle réaction se produit, un traitement approprié doit être administré sans délai.
DUPHAFRAL D3 1000	ZOETIS FRANCE	*Effets indésirables*	Une dose excessive peut provoquer une hypervitaminose D qui se traduit en fatigue, nausées, vomissements, diarrhées et troubles de la fonction rénale, parfois irréversibles. **Dans de très rares cas (moins d'un animal sur 10 000, y compris les cas isolés), des réactions de type anaphylactiques peuvent apparaître.**
FELIGEN CRP/R FELIGEN CRP	VIRBAC	*Mises en garde particulières à chaque espèce cible*	Les anticorps d'origine maternelle, **en particulier ceux dirigés contre le virus de la panleucopénie féline, peuvent diminuer la réponse immunitaire à la vaccination**.
COLOMBOVAC PMV COLOMBOVAC PMV/POX	ZOETIS FRANCE	*Effets indésirables*	Une tuméfaction transitoire au point d'injection **d'un diamètre approximatif de 1 cm** peut apparaître **très fréquemment, et perdurer pendant 4 semaines ou plus. Cette tuméfaction disparaît normalement sans traitement. Si les réactions indésirables ne disparaissent pas spontanément, le vétérinaire doit être contacté.**
PORCILIS M HYO ID ONCE	INTERVET INTERNATIONAL	*Effets indésirables*	Une augmentation transitoire de la température corporelle, en moyenne de 0,7°C, pouvant aller jusqu'à 2,0°C chez certains sujets, **est très communément** observée le jour de la vaccination. Tous les animaux retrouvent des températures normales 1 à 2 jours après que le pic de température ait été observé. Chez certains animaux, des réactions systémiques **légères** peuvent être observées le jour de la vaccination, telles que décubitus et signes mineurs d'inconfort. Des réactions locales transitoires, consistant le plus fréquemment en œdèmes non

Nom du médicament	Titulaire de l'AMM	Rubrique modifiée	Libellé de la rubrique modifiée
			douloureux de l'apparence d'un bouton d'un diamètre allant jusqu'à **4 cm**, peuvent être **très communément** observées. Chez certains sujets, des rougeurs ou réactions locales évoluant sur un mode biphasique, avec une phase d'augmentation de taille puis de régression, suivies d'une seconde évolution identique, peuvent être observées. Ces réactions locales disparaissent environ 7 semaines après la vaccination.
		Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions	**Des données d'innocuité et d'efficacité sont disponibles démontrant que ce vaccin peut être administré avec Porcilis PCV ID à différents sites d'injection, le même jour, à partir de 3 semaines d'âge. Les effets indésirables possibles sont tels que présentés à la rubrique "Effets indésirables (fréquence et gravité)", à l'exception de la taille des réactions locales qui peuvent augmenter jusqu'à 6 cm chez certains sujets. L'étiquetage de Porcilis PCV ID devra être consulté.** Aucune information n'est disponible sur l'innocuité et l'efficacité de ce vaccin lors de l'utilisation avec tout autre médicament vétérinaire. Par conséquent, la décision d'utiliser ce vaccin avant ou après tout autre médicament vétérinaire devra être prise au cas par cas.
CARDALIS (3 médicaments)	CEVA SANTE ANIMALE	***Précautions particulières d'emploi chez l'animal***	La fonction rénale et les taux de potassium sérique doivent être évalués avant le début du traitement avec du bénazépril et de la spironolactone, en particulier chez les chiens qui pourraient souffrir d'hypoadrénocorticisme, d'hyperkaliémie ou d'hyponatrémie. A la différence des humains, l'augmentation des cas d'hyperkaliémie n'a pas été observée lors des essais cliniques effectués chez les chiens traités avec cette association. Cependant, chez les chiens souffrant d'insuffisance rénale, il est recommandé d'effectuer un suivi régulier de la fonction rénale et du taux de potassium sérique car il peut y avoir une augmentation du risque d'hyperkaliémie pendant la durée du traitement avec ce produit. En raison de l'effet anti-androgène de la spironolactone, il n'est pas recommandé

Nom du médicament	Titulaire de l'AMM	Rubrique modifiée	Libellé de la rubrique modifiée
			d'administrer le médicament vétérinaire chez les chiens en croissance. Etant donné que la spironolactone subit une importante biotransformation hépatique, des précautions doivent être prises lors du traitement des chiens présentant un dysfonctionnement hépatique. **Une atrophie prostatique réversible chez les mâles non castrés traités avec de la spironolactone à la dose recommandée, a été observée lors d'une étude d'innocuité sur l'espèce cible.**
		Effets indésirables	**Des vomissements ont été très rarement rapportés dans des déclarations spontanées.** ~~Une atrophie prostatique réversible est souvent observée chez les mâles non castrés traités avec de la spironolactone.~~







anses

Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr / @Anses_fr

© Anses, Parimage, Fotolia.

ISSN 2265-4631 - Dépôt légal : novembre 2017 © Anses Editions : novembre 2017 – Date de publication : novembre 2017 – Couverture : Parimage – Crédit photo : © Anses, Parimage, Fotolia.