

# LA SURVEILLANCE DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

## SURVEILLANCE OF VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS

Par Jean-Pierre ORAND

(Communication présentée le 5 décembre 2013)

### RÉSUMÉ

La surveillance des médicaments vétérinaires commercialisés en France est une des missions prioritaires de l'Anses ANMV. Compte tenu des enjeux potentiels en termes de santé animale ou de santé publique ainsi que pour l'environnement liés à l'utilisation de ces produits, l'agence a développé une politique de surveillance et contrôle incluant la pharmacovigilance vétérinaire, l'inspection des établissements pharmaceutiques de fabrication et de distribution en gros, l'existence d'une autorisation, les contrôles de la qualité chimique et de l'étiquetage des médicaments vétérinaires. En cas de détection d'une non-conformité ou d'effets indésirables récurrents des mesures de gestion adaptées sont prises allant du rappel de lot jusqu'à la modification voire la suspension et le retrait de l'AMM. Les vétérinaires praticiens, en tant que professionnels de santé et utilisateurs de médicaments vétérinaires sont les professionnels les plus à même d'informer l'Agence de tout effet indésirable ou de toute suspicion de non-conformité ou défaut de qualité afin que les mesures nécessaires soient prises. Ils jouent ainsi un rôle primordial dans le système de surveillance des médicaments vétérinaires.

**Mots-Clés :** Médicament vétérinaire, surveillance, pharmacovigilance, qualité.

### SUMMARY

*Surveillance of veterinary drugs that are available on the market in France is one of the top missions of Anses ANMV. In view of the potential impact of these drugs on animal health and public health as well as on the environment, the Agency has developed a policy of surveillance and control that includes veterinarian pharmacovigilance, inspection of manufacturers and wholesalers, the delivery of official authorizations as well as controls of the chemical quality and labelling of veterinary drugs. In case of non-conformity or of recurrent undesirable effects, appropriate measures are taken, from withdrawal of the batch in cause to modifications and even suspension or withdrawal of the marketing authorisation. Veterinary practitioners, as health professionals and users of veterinary drugs, are in the best position to inform the Agency of any undesirable effect, suspicion of non-conformity of a drug, or quality defect, in order that necessary measures be taken. They therefore play a critical role in the surveillance system of veterinary drugs.*

**Keywords:** *Veterinary drugs, surveillance, pharmacovigilance, quality.*

### INTRODUCTION

Seuls les médicaments vétérinaires disposant d'une autorisation délivrée par l'Anses-ANMV, autorité compétente nationale française, ou par la Commission européenne peuvent être commercialisés sur le marché français. Chaque médicament fait ainsi l'objet d'une évaluation préalable, basée sur le dossier transmis par un industriel. Ce dossier contient tous les éléments relatifs à la qualité, l'innocuité et l'efficacité du médicament, tels que prévus par la réglementation.

Les différents essais cliniques réalisés dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM), peuvent permettre de mettre en évidence un certain nombre d'effets indésirables susceptibles de survenir suite à l'utilisation d'un médicament. Cependant, ces essais étant réalisés sur un nombre limité d'animaux et dans des conditions d'utilisation standardisées, l'utilisation du médicament à grande échelle et dans les conditions réelles du terrain, permet de préciser les effets indésirables de ce médicament et d'identifier de potentiels facteurs de risque (espèce, race, âge, affections pré-existantes...) non détectés jusqu'alors.

La surveillance de ces effets est réalisée grâce au système national de pharmacovigilance vétérinaire piloté par l'Anses ANMV (cf. *figure 1*).

L'AMM définit également les spécifications ou critères de qualité auxquels doit répondre le médicament avant d'être commercialisé. Les médicaments sont fabriqués par des établissements pharmaceutiques autorisés par l'Anses-ANMV. Ils font l'objet d'inspections régulières attestant le respect des Bonnes pratiques de fabrication garantissant la qualité des médicaments fabriqués.

Toutefois, le non-respect de ces critères que ce soit au niveau de la composition chimique (problème de stabilité des constituants du médicament...) ou un problème de présentation (erreur d'étiquetage...) peut survenir et avoir de graves répercussions sur la santé publique. Les lots de médicament vétérinaire concernés doivent alors être retirés du marché. L'Anses-ANMV dès qu'elle est informée de tels défauts de qualité pilote alors en relation avec le titulaire de l'AMM le rappel de ces lots.

### La Pharmacovigilance vétérinaire

#### Définition et objectifs :

L'objectif de la pharmacovigilance est de pouvoir détecter le plus rapidement possible tout signal émergent, qu'il s'agisse d'un effet indésirable inattendu, ou bien attendu mais dont la fréquence ou la gravité est inattendue, et de prendre ensuite les mesures adéquates de gestion du risque, pouvant aller de l'ajout d'une précaution d'emploi, d'un communiqué de presse à la suspension ou au retrait de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Le périmètre de la pharmacovigilance vétérinaire est actuellement très large puisqu'il englobe :

- le signalement des effets indésirables sur les animaux suite à l'administration d'un médicament vétérinaire ou, dans les cas très encadré de la cascade, d'un médicament à usage humain,
- le signalement des effets indésirables sur les êtres humains suite à l'administration d'un médicament vétérinaire à un animal,
- le recueil d'informations sur les suspicions de manque d'efficacité,
- les problèmes de temps d'attente et de résidus,
- ainsi que les problèmes environnementaux.

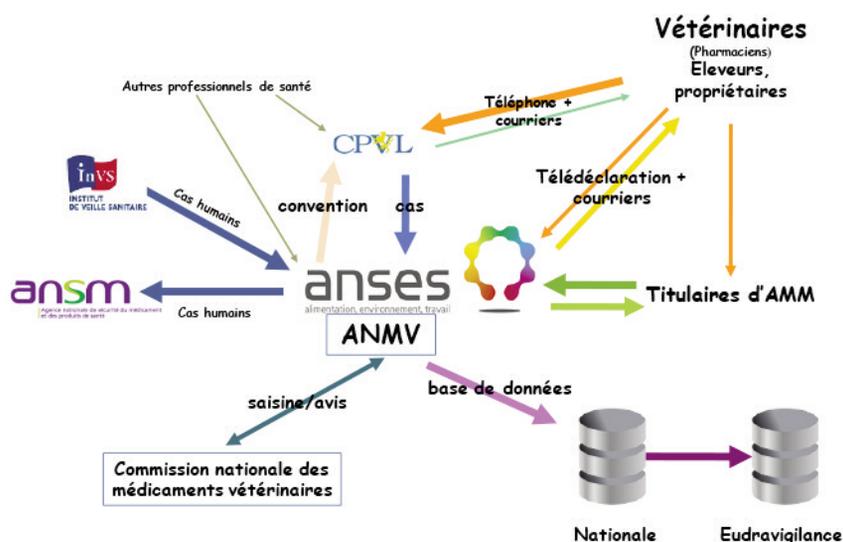


Figure 1 : Le système de pharmacovigilance vétérinaire français.

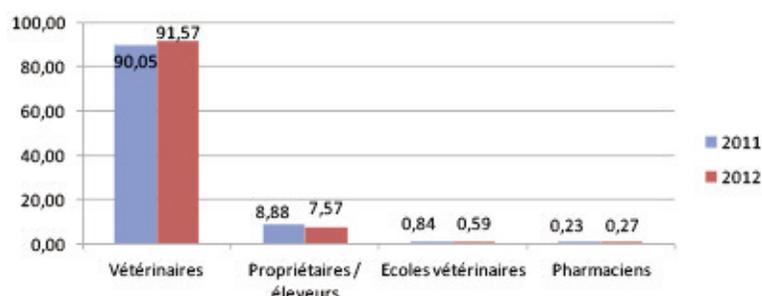


Figure 2 : Typologie des déclarants (%) 2011-2012.

#### Les déclarations :

Les vétérinaires sont à l'origine de plus de 90 % des déclarations qui sont effectuées en France (cf. *figure 2*). Trois systèmes de transmission des déclarations sont à la disposition des déclarants :

- l'envoi par courrier des fiches de déclaration qui sont disponibles à la fois sur le site de l'Anses (<http://www.ansespro.fr/notificationMV/>) et sur celui du CPVL ;
- l'appel téléphonique vers le Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon au sein de l'école VetAgroSup, accessible 24h/24h. Suite à cet appel, le CPVL envoie au déclarant une fiche de déclaration pré-remplie qui est à compléter et à retourner au CPVL.
- la télédéclaration *via* le site de l'Anses (<http://www.ansespro.fr/notificationMV/>).

Les titulaires d'AMM ont également l'obligation réglementaire de surveiller les effets indésirables survenant suite à l'utilisation de leurs médicaments et d'envoyer régulièrement à l'Anses-ANMV des rapports de synthèse des déclarations qu'ils reçoivent.

### Analyse des notifications

Chaque déclaration est enregistrée et évaluée à la fois par les titulaires d'AMM concernés et par les acteurs institutionnels que sont l'Anses-ANMV et le Centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon (CPVL). Les signaux potentiels qui sont ainsi identifiés font ensuite l'objet d'une évaluation collective. L'objectif de cette évaluation est d'apprécier la relation de causalité entre le médicament et les effets constatés, et, au besoin, de réévaluer le rapport bénéfice-risque.

Cette évaluation peut se dérouler au niveau européen avec les experts des autorités compétentes des autres États européens et/ou au niveau national, avec les experts du Comité d'Experts Spécialisés médicament vétérinaire de l'Anses.

Il est donc important de bien faire la distinction entre l'imputation individuelle réalisée sur une déclaration et l'analyse du rapport bénéfice-risque qui, pour un médicament donné, est effectué postérieurement aux déclarations, à l'échelle de la population des animaux traités avec ce médicament. Cette analyse prend en compte différents paramètres comme le nombre et la gravité des effets indésirables déclarés, leur évolution au cours du temps, le nombre d'animaux exposés, le profil pharmaco-toxicologique des molécules impliquées.

En plus de cette analyse scientifique, les mesures correctives qui vont être prises vont également tenir compte d'une éventuelle problématique de disponibilité des médicaments vétérinaires.

Le dispositif français de pharmacovigilance permet une remontée efficace des signalements, plaçant la France dans le peloton de tête des pays européens pour le nombre de déclarations. En 2012, l'Anses-ANMV a ainsi enregistré dans sa base nationale 3058 cas d'effets indésirables. Toutefois comme le montrent les rapports annuels de pharmacovigilance de ces deux dernières années, les signalements relatifs aux animaux domestiques représentent plus de 80% des déclarations et à l'inverse, on note un très faible nombre de déclarations émanant des filières porcines et avicoles (cf. *figure 3*).

Par ailleurs, il convient de souligner que l'absence de données et/ou la présence de données incomplètes, dans les déclarations transmises peuvent conduire à une impossibilité de conclure. L'exploitation optimale d'une déclaration dépend de la qualité des données qu'elle contient.

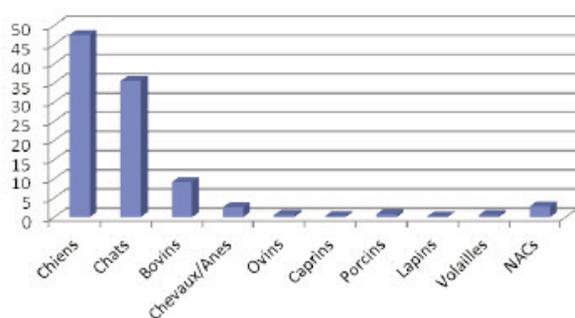


Figure 3 : Répartition des déclarations par espèces.

Aussi deux thématiques sont prioritairement développées par l'Anses-ANMV pour améliorer le système de pharmacovigilance : la communication en matière de pharmacovigilance vétérinaire et la promotion des déclarations dans les filières industrielles.

### La surveillance post – AMM des médicaments vétérinaires :

#### Contrôle de la qualité chimique et de la conformité des étiquettes et notices :

Le rôle de l'Anses ANMV est de s'assurer que les médicaments vétérinaires commercialisés en France sont de bonne qualité, qu'ils disposent d'une autorisation valide et qu'ils répondent aux critères de qualité définis dans l'AMM.

La décision d'AMM définit les conditions dans lesquelles le rapport bénéfice/risque est favorable (espèces cibles, indications thérapeutiques, posologie, contre-indications, temps d'attente.....), les mesures de sécurité entourant l'administration du produit et les principales données de qualité, d'efficacité et de sécurité du produit. Ces mesures sont reprises dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), document officiel accompagnant la décision d'AMM et sont mentionnées dans la notice et l'étiquetage du médicament.

La surveillance post-AMM est en premier lieu basée sur un système d'inspection continue des établissements fabriquant les médicaments vétérinaires qui doivent disposer pour leur activité d'une autorisation de fabrication et d'une certification aux bonnes pratiques de fabrication délivrées par les autorités compétentes des États membres.

Par ailleurs l'Anses ANMV met en place des plans de contrôle de la qualité chimique des médicaments et de la conformité des étiquetages et notices. Chaque année des médicaments sont ainsi prélevés auprès des distributeurs en gros pour une analyse physico-chimique au sein du laboratoire de l'Anses ANMV et une vérification des étiquetages et notices au regard des caractéristiques définies dans le RCP. En 2012, plus de 200 analyses ont ainsi été réalisées et 97 contrôles d'étiquetage et notices. Un médicament dont la teneur en substance active ne peut être garantie tout comme un libellé de temps d'attente ou d'espèce non mis à jour en tenant compte de données récentes peuvent avoir des conséquences de santé animale, ou santé publique plus ou moins importantes.

Par exemple, le défaut de concentration en principe actif d'un médicament antibiotique peut avoir des conséquences non négligeables sur son efficacité et sur l'émergence de résistances. La concentration peut varier au cours du temps suite à une dégradation de l'antibiotique ; c'est pourquoi des dates de péremption ainsi que des conditions de conservation à observer sont définies pour chaque médicament. Les contrôles de la qualité chimique des médicaments sont effectués majoritairement à date de péremption afin de vérifier la bonne stabilité de ceux-ci. De même une erreur d'indication dans les espèces

de destination ou dans le temps d'attente à observer sur l'étiquetage d'un médicament peut entraîner des problèmes de santé publique notamment quant aux résidus présents dans les denrées issues de ces animaux introduites dans la chaîne alimentaire.

Aussi, tout défaut qualité d'un médicament doit faire l'objet d'une déclaration auprès de l'Anses ANMV qui après évaluation du risque prend la décision ou non de rappeler le(s) lot(s) concerné(s) présents sur le marché et définit le niveau de rappel. En effet selon la gravité du défaut constaté et le nombre d'unités déjà commercialisés, le rappel peut être restreint au niveau du dépositaire, ou du distributeur en gros. Par contre, lorsque le risque sanitaire est jugé important, le rappel va jusqu'au stade de la distribution au détail auprès des vétérinaires praticiens, des pharmaciens d'officine, ou encore des toiletteurs et des grandes surfaces s'il s'agit d'antiparasitaires externes pour animaux de compagnie. Dans certains cas exceptionnels cela peut aller jusqu'à des rappels auprès du grand public propriétaire d'animaux par le biais de communication dans les médias. Des procédures et des moyens de communication spécifiques sont ainsi définis pour chaque niveau de rappel. En ce qui concerne les rappels au niveau de la délivrance au détail, l'Anses ANMV est en train de finaliser, des conventions avec les ordres professionnels (vétérinaires et pharmaciens) afin de pouvoir contacter rapidement de façon plus efficiente l'ensemble des vétérinaires praticiens et pharmaciens d'officine.

Aussi, un rappel de lot auprès des vétérinaires est synonyme d'un risque pour la santé animale ou publique. Cela reste relativement rare et en 2012, cela ne s'est produit que quatre fois. Toutefois le pourcentage de retour d'informations ou de renvoi des boîtes de médicaments par les vétérinaires a été très faible (en moyenne 25%). Les vétérinaires en tant que professionnel de santé doivent participer activement à ces rappels de lot en retournant les médicaments incriminés.

#### *Médicaments non autorisés ou contrefaits*

Une autre préoccupation de l'Anses ANMV est de s'assurer que les médicaments commercialisés possèdent les autorisations nécessaires. L'agence est ainsi dotée de pouvoir de police sanitaire lui permettant de saisir sur le marché et de prendre des actions contraignantes à l'égard de personnes commercialisant

des produits relevant du statut légal du médicament mais ne disposant pas des autorisations nécessaires. L'Anses ANMV est amené à intervenir régulièrement suite à des dépôts de plaintes principalement sur des produits d'alimentation animale ou des produits désinfectants présentés à la vente comme des médicaments vétérinaires avec des allégations thérapeutiques.

Enfin, même si à l'heure actuelle il n'a pas encore été détecté de médicaments vétérinaires contrefaits sur le marché français, l'Anses ANMV a décidé de se doter en 2014 des équipements de laboratoires nécessaires pour analyser rapidement et détecter les contrefaçons. Dans le secteur du médicament humain cela représente un trafic non négligeable et croissant en Europe. Une réglementation spécifique a d'ailleurs été adoptée pour mettre en place un système de surveillance. La contrefaçon peut porter sur la composition et la qualité du médicament ainsi que sur son étiquetage. En cas de doute il ne faut pas hésiter à en informer l'Anses ANMV afin que les analyses nécessaires soient entreprises.

## CONCLUSIONS

La surveillance post AMM des médicaments vétérinaires commercialisés en France est une des missions prioritaires de l'Anses ANMV. Compte tenu des enjeux potentiels en termes de santé animale ou de santé publique ainsi que pour l'environnement liés à l'utilisation de ces produits, l'agence a développé une politique de surveillance et contrôle incluant la pharmacovigilance vétérinaire, l'inspection des établissements pharmaceutiques de fabrication et de distribution en gros, l'existence d'une autorisation, les contrôles de la qualité chimique et de l'étiquetage des médicaments vétérinaires.

En cas de détection d'une non-conformité ou d'effets indésirables récurrents des mesures de gestion adaptées sont prises allant du rappel de lot jusqu'à la modification voir la suspension et le retrait de l'AMM.

Les vétérinaires praticiens, en tant que professionnels de santé et utilisateurs de médicaments vétérinaires sont les plus à même d'informer l'Anses ANMV de tout effet indésirable ou de tout constat de non-conformité ou défaut qualité afin que les mesures nécessaires soient prises. Ils jouent ainsi un rôle primordial dans le système de surveillance des médicaments vétérinaires.

## BIBLIOGRAPHIE

- Orand, J.P., Laurentie, S., Begon, E., Charles, L., Colmar, C., Fresnay, E., Sallard, C., Verdier, G., Voisin, G., 2013, Le système français de pharmacovigilance et les principaux événements 2012 en matière d'effets indésirables.