



# Conseil général de l'alimentation, de l'agriculture et des espaces ruraux

## RAPPORT

### Le suivi post-autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire

établi par

**Patrice BLANCHET**

Ingénieur général  
des ponts, des eaux et des forêts

**François DURAND**

Inspecteur général  
de la santé publique vétérinaire

**François SIGNOLES**

Inspecteur général de l'agriculture

# Sommaire

Résumé.....	5
Introduction.....	7
1. Pré-AMM et post-AMM, régulation du médicament vétérinaire, pharmacovigilance.....	10
1.1. Pré-AMM et post AMM.....	10
1.2. La régulation du médicament vétérinaire.....	11
1.2.1. Le droit du médicament vétérinaire.....	11
1.2.2. Évaluation et gestion du risque.....	11
1.2.3. Les acteurs de la régulation.....	12
1.2.4. La vie de l'AMM.....	13
1.3. Le système national de pharmacovigilance.....	14
1.3.1. Origine du système.....	14
1.3.2. De la pharmacovigilance au post-AMM.....	15
1.3.3. Organisation et acteurs.....	15
1.4. Quelques éléments sur la pharmacovigilance vétérinaire dans l'Union européenne.....	18
1.4.1. La pharmacovigilance vétérinaire au Royaume-Uni.....	18
1.4.2. La pharmacovigilance vétérinaire en Allemagne.....	18
1.4.3. L'Agence européenne des médicaments (European medicines Agency, EMA).....	18
2. Les constats.....	20
2.1. Une collecte d'informations qui reste à mobiliser.....	20
2.1.1. Des chiffres significatifs.....	20
2.1.2. Le rôle des firmes pharmaceutiques.....	27
2.1.3. Le recueil des informations.....	27
2.2. Autres thématiques du post-AMM.....	30
2.2.1. Les usages en-dehors des mentions du résumé des caractéristiques du produit (usages hors RCP).....	30
2.2.2. Les résidus de médicaments vétérinaires dans les produits animaux : temps d'attente et limite maximale de résidu, LMR.....	30
2.2.3. Les effets sur l'environnement.....	31
2.2.4. La résistance aux antibiotiques, un enjeu majeur de santé publique à relier au suivi post-AMM.....	32
2.3. La pharmacovigilance, une priorité délaissée de l'ANSES-ANMV.....	33
2.3.1. La pharmacovigilance, en mode mineur, au sein de l'ANMV.....	33
2.3.2. Information des professionnels et communication de l'Agence.....	37
2.3.3. Le contrôle par l'ANMV du système de pharmacovigilance des firmes pharmaceutiques.....	39
2.3.4. La participation de l'Agence à l'action de l'EMA en matière de pharmacovigilance....	39
2.4. La commission consultative.....	39
2.4.1. Les deux ex-commissions.....	40
2.4.2. La commission nationale des médicaments vétérinaires (CNMV).....	41
2.5. Constats sur les résultats du suivi post-AMM.....	47
2.5.1. Des différences utiles à rappeler entre médicament vétérinaire et médicament à usage humain.....	47

2.5.2. Les capacités de détection du suivi post-AMM.....	48
2.5.3. La capacité d'action dans le suivi post-AMM.....	49
2.6. Conclusions sur les constats.....	52
3. Les recommandations.....	56
Annexes.....	64
Annexe 1 : lettre de mission de Bruno LE MAIRE, ministre de l'agriculture, de l'alimentation, de la pêche, de la ruralité et de l'aménagement du territoire, en date du 1er février 2011...	65
Annexe 2 : Liste des personnes rencontrées.....	67
Annexe 3 : glossaire des acronymes.....	70
Annexe 4 : organigramme de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES).....	71
Annexe 5 : organigramme de l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANSES-ANMV).....	72
Annexe 6 : chronologie des évènements intéressant le système national de pharmacovigilance vétérinaire.....	73
Annexe 7 : éléments comparés sur les résidus dans les aliments et l'eau des médicaments vétérinaires et des produits phytopharmaceutiques.....	74
Annexe 8 : quelques éléments comparatifs utiles à l'appréciation du post AMM médicaments à usage humain / médicaments vétérinaires / produits phytopharmaceutiques.....	78
Annexe 9 : liste des avis de la commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire.....	84
Annexe 10 : classement des médicaments vétérinaires en 2010 en fonction du nombre d'effets indésirables graves connus (source : ANSES-ANMV).....	87

## Résumé

Le post-AMM représente la "vraie vie" du médicament, période au cours de laquelle vont pouvoir se confirmer son efficacité, mais également se manifester des effets indésirables, prévisibles ou inattendus, sur l'animal, sur l'homme, sur l'environnement. La connaissance de ces effets est encadrée par la pharmacovigilance. Ce système de veille, initialement privé et relevant uniquement de la responsabilité de la firme pharmaceutique titulaire de l'AMM, s'est constitué, sur la base d'exigences communautaires, en un système national, associant les acteurs du médicament vétérinaire sous la supervision de son régulateur, l'ANSES-ANMV.

L'analyse du système national de pharmacovigilance vétérinaire permet de constater sa capacité à détecter des effets indésirables facilement imputables et graves. En revanche, sa faculté à identifier des effets indésirables décroît avec la difficulté à imputer l'effet à l'administration d'un médicament. La pharmacovigilance vétérinaire est par ailleurs peu performante actuellement pour détecter une insuffisance d'efficacité du médicament ou pour connaître des problèmes liés à l'utilisation de la "cascade". Elle n'est pas adaptée non plus pour repérer les effets des résidus dans les denrées et sur l'environnement. Enfin, son rôle n'est pas d'identifier les résistances aux antibiotiques et aux antiparasitaires qui, dans le cadre du suivi post-AMM, devraient être mieux prises en compte.

Les événements qui ont touché ces derniers temps le médicament à usage humain et sa régulation, loin de remettre en cause le besoin d'un suivi post-AMM, conduisent, dans le domaine du médicament à usage humain, à une exigence d'efficacité élevée à l'égard d'un système national de pharmacovigilance, sûr, indépendant et garant de l'intérêt général.

Tout en soulignant les différences entre les deux catégories de médicaments, celle destinée à l'homme et celle destinée aux animaux, il est donc légitime d'attendre du suivi post-AMM du médicament vétérinaire un niveau de performance qui dépasse la simple détection d'effet indésirable grave et facilement imputable.

Le système national de pharmacovigilance vétérinaire est récent, une dizaine d'années, et ni son architecture, ni ses thématiques ne sont remises en cause par la mission. En revanche, le système a un réel besoin de mobilisation.

Les recommandations visent d'abord à renforcer l'indépendance, la transparence et l'attractivité de la toute nouvelle Commission nationale des médicaments vétérinaires, qui résulte de la fusion des deux commissions des médicaments vétérinaires, celle chargée de l'AMM et celle chargée de la pharmacovigilance. Une attention constante doit être portée à la question des conflits d'intérêts.

Elles soulignent ensuite le besoin d'investissement de l'Agence sur les thématiques autres que les effets indésirables sur l'animal et sur l'homme, à savoir les questions liées à l'inefficacité du médicament, à l'usage de la "cascade", aux résidus de médicament dans les denrées et dans l'environnement. A ces thématiques s'ajoute un sujet majeur de santé publique, celui de la résistance aux antibiotiques vétérinaires. Sur tous ces sujets, l'Agence, qui certes n'est pas à l'origine de la connaissance, doit être capable de démontrer la maîtrise de son information et sa capacité à déterminer un véritable suivi post-AMM.

Les recommandations intéressent également la remontée des informations en provenance du terrain : elles portent sur un message rénové à l'égard des vétérinaires praticiens, observateurs principaux des effets sur l'animal ; elles touchent surtout un domaine particulièrement sensible, celui des productions hors-sol qui se tiennent aujourd'hui à l'écart du système national de pharmacovigilance alors qu'elles devraient en être une partie prenante importante.

Elles prônent enfin la nécessaire dynamisation de l'Agence sur le suivi post-AMM : par une structuration de son action dans ce domaine, par la mobilisation des instruments de surveillance active comme les études pharmaco-épidémiologiques, et par une communication montrant que le suivi post-AMM est une priorité pour le médicament vétérinaire.

Au cours de l'année 2011, des propositions issues de réflexions demandées par les pouvoirs publics vont intéresser la régulation du médicament à usage humain, et notamment sa pharmacovigilance. Elles pourraient interférer pour partie avec certaines des recommandations du rapport. Il conviendra alors de s'assurer que les caractéristiques du médicament vétérinaire sont prises en compte.

**Mots clés : médicament vétérinaire, pharmacovigilance, post-AMM, effet indésirable.**

# Introduction

## ***La mission et son contexte***

Le médicament vétérinaire est placé en France sous la responsabilité de deux ministres : celui chargé de la santé et celui chargé de l'agriculture. C'est donc à ce titre que le ministre de l'agriculture, de l'alimentation, de la pêche, de la ruralité et de l'aménagement du territoire a demandé au Vice-Président du Conseil général de l'agriculture, de l'alimentation et des espaces ruraux, par lettre du 1<sup>er</sup> février 2011<sup>1</sup>, de diligenter une mission de réflexion sur le suivi des médicaments vétérinaires après leur autorisation de mise sur le marché (suivi post-AMM).

Cette mission se situe dans le contexte de l'affaire du MEDIATOR et du rapport de l'Inspection générale des affaires sociales publié en janvier dernier sur la gestion de l'AMM de ce médicament par les pouvoirs publics. Elle intervient alors que l'AFSSA<sup>2</sup> à la suite de sa fusion avec l'AFSSET<sup>3</sup> est remplacée par l'ANSES<sup>4</sup> comme régulateur du médicament vétérinaire et que les deux commissions consultatives du médicament vétérinaire, celle chargée de l'AMM et celle chargée de la pharmacovigilance, sont fusionnées en une seule nouvelle commission, la Commission nationale du médicament vétérinaire.

La mission a pour objectif d'évaluer l'ensemble du dispositif de suivi post-AMM des médicaments vétérinaires et d'analyser le rôle de chacun des acteurs. Elle doit proposer si nécessaire les recommandations appropriées pour améliorer l'efficacité de ce suivi.

D'emblée, il apparaît nécessaire de souligner les distinctions évidentes entre le médicament vétérinaire et le médicament à usage humain impliquant une nature différente d'enjeux :

- en termes de portée puisque, tout en répondant à un même niveau d'exigences, le médicament vétérinaire ne concerne jamais l'homme directement (sauf cas d'exposition accidentelle),
- en termes de pratiques. Ainsi, l'animal est rarement l'objet de traitements de longue durée ; de même au niveau de la connaissance des effets indésirables, le médicament vétérinaire bénéficie d'essais pré-AMM directement sur les espèces destinataires,
- en termes économiques, compte tenu des dimensions des deux marchés<sup>5</sup>, de l'omniprésence de la puissance publique et des mécanismes de solidarité dans l'économie du médicament à usage humain, des relations de nature différente entre l'industrie du médicament et les prescripteurs des deux médicaments<sup>6</sup>.

---

1 Cf. annexe 1 – lettre de mission du ministre de l'agriculture, de l'alimentation, de la pêche, de la ruralité et de l'aménagement du territoire

2 Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA)

3 Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET)

4 Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

5 Le marché du médicament à usage humain en France s'élève à 34,9 milliards € en 2008 (source : Comptes nationaux de la santé). Celui du médicament vétérinaire est en 2009 de 1,1 milliard € (source : SIMV)

6 Le vétérinaire prescrit et délivre le médicament, contrairement au médecin, d'où des relations de nature différente entre les firmes pharmaceutiques et les prescripteurs pour les deux catégories de médicaments.

La mission est concomitante d'un certain nombre de travaux de même nature sur des sujets voisins. Certains sont en cours et concernent :

- le suivi post-AMM des produits phytopharmaceutiques, à la demande du ministre chargé de l'agriculture, également par lettre du 1<sup>er</sup> février dernier,
- le dispositif de contrôle interne de l'ANSES, à la demande des ministres chargés de l'écologie, de la santé et de l'agriculture par lettre du 24 février dernier.

D'autres ont été publiés :

- le rapport sur la refonte du système français de contrôle de l'efficacité et de la sécurité des médicaments de Bernard DEBRÉ et Philippe EVEN, à la demande du Président de la République, publié en février 2011,
- le rapport « L'expertise sanitaire », de l'Inspection générale des affaires sociales, publié en avril 2011,
- le rapport sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament de l'Inspection générale des affaires sociales, publié en juin 2011.

\*

La présente mission a été confiée à Patrice BLANCHET, ingénieur général des ponts, des eaux et des forêts, François SIGNOLES, inspecteur général de l'agriculture et François DURAND, inspecteur général de la santé publique vétérinaire et coordinateur de la mission.

La mission a utilisé les méthodes classiques fondées sur l'analyse documentaire et l'entretien avec les acteurs du médicament vétérinaire, de la santé animale et de la santé publique.

### ***La mission et son périmètre***

Le présent rapport porte sur l'organisation et le fonctionnement du suivi du post-AMM des médicaments vétérinaires. Si son analyse concerne d'abord le système national de pharmacovigilance vétérinaire, elle ne s'y limite pas car les périmètres de ce système et du post-AMM ne sont pas strictement identiques.

Le rapport analyse la collecte des informations en provenance du terrain, sans lesquelles la pharmacovigilance n'existerait pas. Il évalue l'apport de l'agence régulatrice du médicament vétérinaire et de sa commission consultative dans l'exploitation des informations reçues. Il prend en compte la fusion des deux commissions intéressant le médicament vétérinaire. Cette analyse s'effectue au regard des principes d'indépendance et de transparence qui doivent imprégner l'organisation et le fonctionnement du suivi du post-AMM afin de garantir la confiance dans les décisions relatives au médicament vétérinaire.

La mission ne concerne pas l'organisation et le fonctionnement général de l'ANMV ; ainsi, elle n'a examiné ni les processus d'évaluation du dossier d'AMM et les conditions de délivrance de cette autorisation, ni ce qui intéresse l'ex-commission d'AMM. Elle n'aborde pas non plus les conditions de la prescription et de la délivrance du médicament vétérinaire. La mission, comme le prévoit la lettre du ministre, est une évaluation du dispositif existant ; elle n'est ni un audit, ni une inspection.

Les propositions formulées sont destinées au ministre chargé de l'agriculture, demandeur de la mission et responsable ministériel du médicament vétérinaire ; elles intéressent au même degré le ministre chargé de la santé, co-tutelle du médicament vétérinaire, ainsi que la ministre chargée de l'environnement. Elles concernent enfin le directeur général de l'ANSES et le directeur de l'ANMV.

\*

Le rapport qui suit comporte trois parties :

- une partie descriptive de la régulation du médicament vétérinaire,
- une deuxième partie consacrée aux constats, qui consiste en une analyse critique du suivi post-AMM du médicament vétérinaire,
- une troisième partie qui présente les recommandations destinées à en améliorer l'efficacité.

Il est complété par des annexes.

\*

# 1. Pré-AMM et post-AMM, régulation du médicament vétérinaire, pharmacovigilance

Avant d'entamer l'analyse du suivi post-AMM du médicament vétérinaire, il n'est pas inutile d'aborder les notions de pré-AMM et de post-AMM, de régulation du médicament vétérinaire et de pharmacovigilance, et de les situer les unes par rapport aux autres.

## 1.1. Pré-AMM et post AMM

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est l'acte juridique pivot dans la vie du médicament. Il y a l'avant, le pré-AMM, et l'après, le post-AMM. Ces périodes, séparées par la délivrance de l'autorisation, permettent de distinguer les étapes essentielles de la vie du médicament :

- le pré-AMM correspond à la période de recherche-développement qui inclut les essais pré-cliniques et cliniques et qui se finalise par l'élaboration du dossier de demande d'AMM jusqu'à l'obtention de l'autorisation,
- le post-AMM est le temps de la commercialisation du médicament, celui de la « vraie vie » où peuvent se révéler des effets que les essais du pré-AMM n'ont pu détecter.

### ***Le post-AMM, la « vraie vie » du médicament***

Les essais du pré-AMM portent sur des nombres réduits d'animaux, avec l'objectif de démontrer l'innocuité et l'efficacité du médicament<sup>7</sup>. Le suivi du post-AMM va donc permettre d'approfondir la connaissance du médicament et de ses effets, connaissance qui demeure partielle au stade de la délivrance de l'AMM. Ainsi, en raison de l'utilisation sur un grand nombre d'animaux et d'un usage sur une longue période, différentes catégories d'effets vont pouvoir se manifester :

- sur l'animal qui peut présenter des effets indésirables, mais également des effets favorables : c'est ainsi que de nouvelles indications thérapeutiques peuvent être découvertes ou que des précautions d'emploi peuvent être écartées<sup>8</sup>;
- sur les agents pathogènes cibles, par l'apparition de résistance ;
- sur l'homme exposé au médicament par diverses voies : manipulation, consommation...
- sur l'environnement.

Il reste alors à détecter ces effets, à les évaluer, éventuellement à actualiser l'AMM en conséquence ou à se prononcer sur la pérennité de l'autorisation.

C'est le système de surveillance des effets des médicaments, ou pharmacovigilance, qui est à la base du suivi post-AMM du médicament. C'est donc au travers de cette surveillance que l'on va examiner l'organisation et le fonctionnement du post-AMM. On constatera cependant que le post-AMM va au-delà de la pharmacovigilance.

---

7 Des essais qui portent sur 100 animaux ne peuvent détecter un effet qui a une occurrence de  $10^{-4}$ , ce que rendra possible la commercialisation du médicament qui intéressera 100.000 animaux.

8 Par exemple, pour les femelles gestantes ou en lactation, pour lesquelles des restrictions d'emploi sont systématiquement préconisées.

## 1.2. La régulation du médicament vétérinaire

Dès que la firme pharmaceutique souhaite commercialiser un produit, ce produit est soumis à un système public, fait de règles, de procédures et d'acteurs : la régulation du médicament vétérinaire.

### 1.2.1. Le droit du médicament vétérinaire

Le droit du médicament fut d'abord national avant de devenir essentiellement communautaire, dans l'objectif d'un marché unique du médicament<sup>9</sup>. Le médicament à usage humain et le médicament vétérinaire bénéficient de textes jumeaux, avec en conséquence des obligations et des garanties très similaires. Ce qui n'exclut cependant pas certaines particularités pour chacun d'eux.

Les textes de base du médicament vétérinaire sont :

- la Directive n°2001/82 modifiée du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires,
- le Règlement n°726/2004 du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments.

Dans le droit national, c'est le code de la santé publique (CSP) qui contient les dispositions concernant les médicaments vétérinaires, notamment celles transposant la directive précitée (articles L.5141-1 et suivants, articles R.5141-1 et suivants).

### 1.2.2. Évaluation et gestion du risque

La régulation du médicament est un domaine qui a bénéficié du concept organisationnel et fonctionnel de l'analyse du risque<sup>10</sup> qui préconise notamment de distinguer, en matière de risque sanitaire, l'évaluation d'une part, la gestion de l'autre.

L'évaluation du risque va permettre au système de régulation d'apprécier le dossier de demande d'AMM et notamment les critères requis de qualité, de sécurité et d'efficacité. Cette évaluation, réalisée sur la base du rapport risque-bénéfice<sup>11</sup>, se concrétise par un avis rendu au gestionnaire du risque.

La gestion du risque comprend la décision, qui correspond soit à la délivrance de l'AMM, assortie éventuellement de conditions, soit à son refus. La gestion implique également le contrôle du respect des prescriptions afférentes à l'AMM et toutes les évolutions de l'autorisation intervenant dans le cadre du suivi du post-AMM, évolutions pouvant aller jusqu'à la suspension ou au retrait.

---

<sup>9</sup> Moins vrai encore aujourd'hui en médicament vétérinaire qu'en médicament à usage humain.

<sup>10</sup> Cf. notamment les définitions de l'article 2 du Règlement n°178/2002 du 28 janvier 2002 établissant les principes généraux et les prescriptions générales de la législation alimentaire, instituant l'Autorité européenne de sécurité des aliments et fixant des procédures relatives à la sécurité des denrées alimentaires

<sup>11</sup> L'analyse du rapport risque-bénéfice, à la base de la décision d'autorisation, est commune à tous les produits chimiques réglementés, seuls les domaines des risques et bénéfices pris en compte étant variables ; c'est ainsi que la décision d'AMM concernant les médicaments à usage humain, contrairement au médicament vétérinaire, ne prend pas en compte le risque environnemental.

L'évaluation est assurée par l'évaluateur du risque, la gestion par le gestionnaire du risque.

### 1.2.3. Les acteurs de la régulation

On distingue le niveau communautaire et le niveau national.

#### ***Au niveau communautaire***

L'Agence européenne des médicaments (*EMA, European medicines Agency*), implantée à Londres, intervient au niveau de l'évaluation des AMM pour les procédures communautaires, selon des modes qui diffèrent en fonction des types de procédures.

L'EMA est compétente pour le médicament à usage humain et pour le médicament vétérinaire. L'instance principale du médicament vétérinaire est le comité des médicaments vétérinaires (*Committee for veterinary medicinal products, CVMP*). Ce comité définit par ailleurs les lignes directrices (*guidelines*) à la base des essais et documents constitutifs du dossier d'AMM. L'EMA fait appel aux agences nationales chargées de la régulation du médicament, d'une part pour la constitution des comités et groupes de travail internes de l'Agence, d'autre part pour l'évaluation des dossiers d'AMM dans le cas des procédures centralisées.

L'autorité compétente qui délivre l'AMM est la Commission européenne (l'unité "médicaments" est placée au sein de la Direction générale de la santé et de la protection des consommateurs ou DG SANCO<sup>12</sup> ou DG XXIII) qui gère la réglementation de ce domaine. Elle agit sur la base de procédures de comitologie avec les représentants des États-membres.

#### ***Au niveau national***

Le médicament vétérinaire relève de la responsabilité de deux ministres, celui chargé de la santé et celui chargé de l'agriculture. L'État a cependant externalisé la régulation effective, évaluation, délivrance et gestion de l'AMM. Ce transfert est intervenu par étapes<sup>13</sup>. C'est aujourd'hui un établissement public administratif, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)<sup>14</sup> qui assure à la fois les deux fonctions d'évaluation et de gestion (délivrance de l'AMM et contrôle). Ces fonctions sont remplies au sein de l'ANSES par une entité particulière, l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV)<sup>15</sup>, service de l'ANSES, dont le directeur se voit déléguer par le directeur général de l'ANSES les pouvoirs pour prendre toute décision en matière de médicament vétérinaire relevant de l'ANSES. Cette délégation qui transfère

---

12 L'unité « médicaments » était jusqu'en 2009 placée au sein de la DG « Entreprises et industrie » de la Commission européenne. Cette situation passée illustre la proximité entre régulateur et firmes pharmaceutiques, comme le transfert de l'unité « médicaments » vers la DG SANCO manifeste une évolution dans la priorité des intérêts pris en compte.

13 Dès 1975, la loi n°75-409 du 29 mai 1975 relative à la pharmacie vétérinaire confie l'évaluation du dossier d'AMM au Laboratoire des médicaments vétérinaires, chargé également d'autres missions. Ce laboratoire, placé au sein du CNEVA (Centre national des études vétérinaires et alimentaires) devient l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) en 1994. A cette date, c'est le directeur général du CNEVA qui délivre l'AMM. La loi du 1er juillet 1998 crée l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) et y inclut le CNEVA, avec l'ANMV et ses compétences juridiques. L'AFSSA, à la suite de la fusion avec l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET) devient l'ANSES en 2010.

14 Cf. annexe 4 – l'organigramme de l'ANSES

15 Cf. annexe 5 – l'organigramme de l'ANMV

l'ensemble des responsabilités concernant ce domaine au directeur de l'ANMV est récente : la décision du 9 septembre 2010 portant délégation de pouvoirs du directeur général de l'ANSES au directeur de l'ANMV a été rendue possible par l'article R.1313-23 du CSP, qui innove avec la création de l'ANSES. Précédemment, seule la délégation de signature était possible.

La régulation du médicament à usage humain a connu une externalisation similaire puisque c'est aujourd'hui l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) qui assure l'évaluation et la gestion dans ce domaine.

La réunion dans une même instance de l'évaluation d'un produit – dans la mesure où la commission chargée de l'évaluation est placée de fait au sein de l'Agence - et de la délivrance et de la gestion de l'AMM écorne, pour certains, le principe de distinction et de séparation de l'évaluation et de la gestion.

#### 1.2.4. La vie de l'AMM

##### ***Les procédures d'AMM***

Il existe plusieurs catégories de procédures de délivrance d'AMM selon le souhait du demandeur de bénéficiaire d'une AMM valable sur toute l'Union européenne (UE), sur certains États de l'UE ou seulement pour la France. Elles sont seulement citées ci-dessous :

- procédures conduisant à une AMM européenne ou sur plusieurs États membres<sup>16</sup>

Trois procédures existent :

- la procédure centralisée,
  - la procédure de reconnaissance mutuelle,
  - la procédure décentralisée.
- procédure conduisant à une AMM nationale

L'AMM n'intéresse qu'un seul État dont l'agence traite le dossier.

##### ***Les AMM successives***

L'AMM est délivrée pour une durée de 5 ans. Cette AMM initiale va pouvoir être ensuite renouvelée pour une durée indéterminée par une AMM définitive qui se fondera sur le bilan des connaissances résultant des 5 années d'utilisation du médicament et recueillies par la pharmacovigilance.

---

<sup>16</sup> En 2009, la France a été chargée en tant qu'État de référence de 8 évaluations sur 24 dossiers d'AMM en procédure de reconnaissance mutuelle (soit 33 % des procédures), et de 10 sur 64 dossiers en procédure décentralisée (soit 16 % des procédures). Elle a été rapporteure pour 2 dossiers sur 10 déposés en procédure centralisée.

Par ailleurs, toute modification de dosage, de forme pharmaceutique, de voie d'administration, d'indication, d'espèce destinatrice, de présentation... doit également obtenir une autorisation selon des procédures dites variations majeures ou mineures.

### **Particularités du médicament vétérinaire : résidus dans les aliments et « cascade »**

Le médicament vétérinaire est soumis à des exigences similaires à celles du médicament à usage humain. La plupart des molécules des médicaments chimiques sont d'ailleurs communes aux deux pharmacopées. Il s'en distingue cependant par une particularité liée à la présence possible de résidus de médicament dans les produits animaux destinés à la consommation humaine (viande, poisson, lait, œuf...).

La régulation du médicament vétérinaire doit maîtriser en conséquence l'exposition du consommateur aux résidus en fixant des limites maximales de résidus (LMR) liées à des temps d'attente entre l'administration du médicament et l'abattage ou la traite de l'animal.

La LMR et le temps d'attente entraînent indirectement des conséquences notables sur l'offre des médicaments vétérinaires. Chaque dossier d'AMM doit présenter les essais déterminant ces deux paramètres et voit son coût augmenter. Les firmes pharmaceutiques réservent donc leur projet d'AMM aux espèces majeures des animaux de production : bovins, porcs, poulets. Ce qui crée implicitement des espèces et des indications dites mineures, qui ne disposent pas de médicament bénéficiant d'une AMM.

Une parade a été apportée à cette impasse réglementaire et thérapeutique : la « cascade », dispositif issu du droit communautaire et repris dans le CSP<sup>17</sup> qui permet au vétérinaire prescripteur pour les espèces et les indications ne disposant pas d'AMM d'utiliser d'autres médicaments, et cela dans un cadre défini par la législation. Si le respect de la « cascade » exonère le prescripteur de sa responsabilité pénale, il ne le dégage pas de sa responsabilité civile en cas de préjudice lorsque le médicament utilisé n'a pas l'AMM pour l'espèce ou/et l'indication requise.

## **1.3. Le système national de pharmacovigilance**

### **1.3.1. Origine du système**

La pharmacovigilance, conçue à l'origine avant tout comme la recherche d'effet indésirable, est la formulation juridique du suivi post-AMM du médicament. Initialement relevant du seul domaine privé, celui de la firme pharmaceutique, c'est le droit communautaire qui a rendu obligatoire, pour les États, l'établissement d'un système national de pharmacovigilance visant le médicament vétérinaire.

---

17 Le dispositif de la « cascade » précisé par l'article L.5143-4 du CSP est le suivant :

- le vétérinaire doit prescrire en priorité un médicament disposant de l'AMM pour l'animal de l'espèce considérée et pour l'indication thérapeutique pertinente,
- dans le cas où aucun médicament vétérinaire approprié bénéficiant d'une AMM n'est disponible, le vétérinaire peut prescrire les médicaments suivants :
  - 1° Un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce dans la même indication thérapeutique, ou pour des animaux de la même espèce dans une indication thérapeutique différente,
  - 2° Si le médicament mentionné au 1° n'existe pas, un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce dans une indication thérapeutique différente
  - 3° Si les médicaments mentionnés aux 1° et 2° n'existent pas :
    - a) Soit un médicament autorisé pour l'usage humain ;
    - b) Soit un médicament vétérinaire autorisé dans un autre État membre
  - 4° A défaut des médicaments mentionnés aux 1°, 2° et 3°, une préparation magistrale vétérinaire.

Cette obligation qui résulte d'une directive de 1993<sup>18</sup> n'est transposée que six ans plus tard dans le droit français, par le décret n°99-553 du 2 juillet 1999 relatif aux médicaments vétérinaires<sup>19</sup> qui insère une nouvelle section « Pharmacovigilance vétérinaire » dans le CSP.

L'annexe 6 retrace la chronologie des principaux événements qui ont marqué le système national de pharmacovigilance vétérinaire.

### 1.3.2. De la pharmacovigilance au post-AMM

La pharmacovigilance vétérinaire a pour objet la surveillance des effets des médicaments vétérinaires, principalement de leurs effets indésirables sur les animaux et l'homme, et l'évaluation scientifique des informations recueillies à cette fin. Son champ s'est étendu progressivement à de nouvelles thématiques<sup>20</sup>.

Désormais, le système est fondé sur :

- la déclaration des effets indésirables chez l'animal et chez l'homme dus à l'usage des médicaments vétérinaires,
- le recueil des informations relatives :
  - au manque d'efficacité,
  - aux utilisations en-dehors des mentions prévues au résumé des caractéristiques du produit (RCP), c'est-à-dire les pratiques liées à la « cascade »,
  - à la validité des temps d'attente,
  - aux effets sur l'environnement,
- l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces données et la réalisation des études et des travaux permettant de consolider la sécurité d'emploi des médicaments vétérinaires.

Ce système national de pharmacovigilance ne correspond cependant pas à la totalité du suivi post-AMM. Ces thématiques portent en effet sur la connaissance du médicament apportée par l'observation des conséquences de son usage, mais elles ne visent pas les résistances apparaissant sur les agents pathogènes, cibles du médicament. Cette distinction du périmètre de la pharmacovigilance et de celui du suivi post-AMM conduit à ne pas assimiler strictement les deux notions.

### 1.3.3. Organisation et acteurs

En tant que chargée de l'évaluation et de la gestion du médicament vétérinaire, l'ANSES-ANMV est la responsable du système national de pharmacovigilance. L'Agence est au centre du système. Elle recueille les informations, elle les diffuse, elle a autorité pour demander informations et études aux différents acteurs, elle évalue et tire les conséquences de ces évaluations pour la gestion des AMM.

---

18 Directive n°93/40 du 14 juin 1993 concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux médicaments vétérinaires.

19 La pharmacovigilance publique du médicament à usage humain a été créée par voie réglementaire dès 1976.

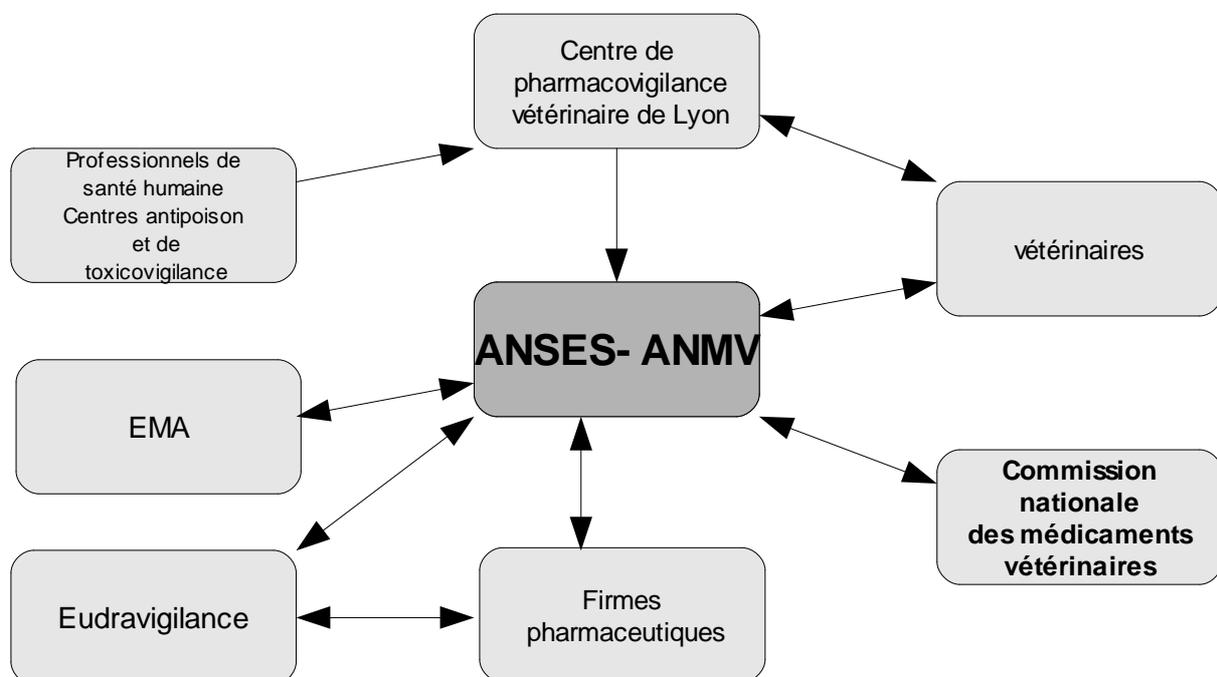
20 Par le décret n°2003-760 du 1<sup>er</sup> août 2003 qui transpose dans le CSP les dispositions de la directive n°2001/82.

A l'image de l'organisation qui prévaut pour le médicament humain avec les centres régionaux de pharmacovigilance, l'ANSES-ANMV peut s'appuyer sur des centres de pharmacovigilance vétérinaire qui sont placés au sein des écoles nationales vétérinaires et ont un lien contractuel avec l'ANSES. Leur rôle est de recevoir toutes les déclarations d'effets indésirables (à l'exception de ceux des firmes pharmaceutiques), d'en évaluer l'imputabilité et de les transmettre à l'Agence, de réaliser différentes actions d'expertise et de formation à la demande de l'Agence. Il existe aujourd'hui un seul centre de ce type, le centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon (CPVL), implanté au sein de l'école nationale vétérinaire de Lyon. Jusqu'en 2008 co-existait avec le centre de Lyon le centre de pharmacovigilance vétérinaire de l'Ouest placé au sein de l'école nationale vétérinaire de Nantes.

Le système s'appuie également sur une commission consultative dont le rôle est d'évaluer les effets indésirables ainsi que toute information concernant la pharmacovigilance, de donner aux autorités de tutelle et à l'autorité compétente, l'Agence, des avis sur les mesures à prendre afin de prévenir ces effets, et de proposer les travaux et enquêtes pertinentes.

Cette commission était jusqu'en 2010 la Commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire (CNPV) instituée par le décret précité du 2 juillet 1999 et mise en place en janvier 2002. Elle vient d'être fusionnée avec la Commission d'AMM par le décret n°2010-871 du 26 juillet 2010 instituant une commission nationale des médicaments vétérinaires (article 5141-48 et suivants du CSP).

Le diagramme ci-dessous présente de façon simplifiée la circulation de l'information entre les acteurs de la pharmacovigilance.



**Diagramme : circulation de l'information entre les acteurs de la pharmacovigilance**

Un vétérinaire praticien ayant constaté, ou à qui a été signalé, un effet indésirable grave<sup>21</sup> ou inattendu<sup>22</sup> susceptible d'être imputé à l'utilisation d'un médicament vétérinaire en fait la déclaration immédiate. Les pharmaciens ont la même obligation. Le défaut de déclaration ne fait cependant pas l'objet de sanction pénale<sup>23</sup>.

Pour les effets sur l'homme, les professions de santé ont l'obligation d'en informer le système national de pharmacovigilance ; la déclaration transite en général par les centres anti-poison ou les centres régionaux de toxicovigilance.

### **Les firmes pharmaceutiques et la pharmacovigilance**

Le CSP fixe les obligations des firmes pharmaceutiques en matière de pharmacovigilance. Elles maintiennent leur propre organisation et s'insèrent dans le système national. C'est ainsi qu'elles doivent disposer d'un système qui assure :

- l'enregistrement et le suivi de tous les effets indésirables transmis au personnel de la firme,
- la transmission au système national de pharmacovigilance, soit immédiatement et directement pour les cas graves et humains, soit par l'intermédiaire des « rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité » (PSUR, *Periodic safety update report*), pour les autres cas,
- la réponse aux questions des agences.

Pour chaque AMM, un PSUR est adressé sur demande ou régulièrement à l'Agence (semestriellement dans un premier temps, ensuite annuellement, enfin tous les trois ans). Il contient toutes les informations détenues par l'exploitant sur les effets indésirables et une évaluation actualisée du rapport risque-bénéfice.

Par ailleurs, la firme produit annuellement un état de ses établissements pharmaceutiques<sup>24</sup> à l'ANSES-ANMV. En matière de pharmacovigilance, cet état précise :

- le nom du responsable de la pharmacovigilance,
- la date de transmission des effets indésirables graves et du dernier rapport périodique de sécurité actualisé par AMM.

---

21 Effet indésirable grave : un effet indésirable qui entraîne la mort, qui est susceptible de mettre la vie en danger, qui provoque des symptômes permanents ou prolongés, qui se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale ou provoque un handicap ou une incapacité importants chez l'animal traité (article R.5141-92 du CSP).

22 Effet indésirable inattendu : un effet indésirable dont la nature, la gravité ou l'effet ne concordent pas avec les mentions du RCP (article R.5141-92 du CSP).

23 Ce qui n'est pas le cas du vétérinaire et du pharmacien responsables au sein de la firme pharmaceutique qui sont responsables pénalement (article L.5441-15) en cas de non-déclaration.

24 Arrêté du 4 mai 2005 pris en application de l'article R. 5142-42 du code de la santé publique et relatif à l'état des établissements pharmaceutiques vétérinaires visés à l'article L. 5142-1.

## 1.4. Quelques éléments sur la pharmacovigilance vétérinaire dans l'Union européenne

Les États membres ont mis en place, suite à l'obligation communautaire, des systèmes nationaux de pharmacovigilance. C'est en particulier le cas du Royaume-Uni et de l'Allemagne. L'Agence européenne des médicaments joue quant à elle un rôle particulier.

### 1.4.1. La pharmacovigilance vétérinaire au Royaume-Uni

C'est le *Veterinary Medicine Directorate* (VMD), organisme relevant du ministère de l'environnement, de l'alimentation et des affaires rurales (*Department for Environment, Food and Rural Affairs, DEFRA*) qui assure la régulation du médicament vétérinaire, dans sa totalité, évaluation et gestion. Il assure à ce titre la responsabilité du système national de pharmacovigilance vétérinaire. Il publie un rapport annuel de quatre pages bien documenté, relatant l'essentiel<sup>25</sup>.

### 1.4.2. La pharmacovigilance vétérinaire en Allemagne

Les médicaments à usage humain et vétérinaires sont gérés par les mêmes organismes qui distinguent cependant les médicaments chimiques et les médicaments immunologiques : les premiers relèvent du *Bundesamt fuer Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit*<sup>26</sup> (BVL), les seconds du Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Ces deux organismes assurent évaluation et gestion. Ils sont responsables du système national de pharmacovigilance pour les produits qui les concernent et publient un rapport annuel d'activité.

### 1.4.3. L'Agence européenne des médicaments (*European medicines Agency, EMA*)

L'Agence européenne des médicaments intervient au niveau de la pharmacovigilance d'une part en tant que gestionnaire des AMM centralisées et d'autre part en tant que fédérateur des agences des médicaments nationales. Le Comité des médicaments vétérinaires (*Committee for veterinary medicinal products, CVMP*) est l'instance principale du médicament vétérinaire au sein de l'Agence. L'EMA est par ailleurs responsable de la base de données Eudragilance.

#### ***Le gestionnaire des AMM centralisées***

A ce titre, l'EMA assure un rôle de pharmacovigilance qui est résumé dans son rapport annuel "Public bulletin- Veterinary pharmacovigilance 2010"<sup>27</sup>

Ce rapport présente de manière claire sous plusieurs rubriques :

- les données globalisées concernant les déclarations spontanées d'effets indésirables et les informations des PSUR relatives aux AMM intéressées,
- les actions relevant de l'article 78 de la directive n°2001/82 concernant les initiatives des États-membres fondées sur l'urgence.

25 <http://www.vmd.defra.gov.uk>

26 [http://www.bvl.bund.de/EN/05\\_Veterinary\\_Drugs/veterinary\\_node.html](http://www.bvl.bund.de/EN/05_Veterinary_Drugs/veterinary_node.html)

27 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2011/03/WC500102583.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/03/WC500102583.pdf)

### ***Le fédérateur des agences***

L'EMA organise les pratiques européennes intéressant la régulation du médicament avec le but de les harmoniser. Cela vaut pour la pharmacovigilance par l'élaboration de lignes directrices (*guidelines* du volume 9B en cours d'élaboration depuis une dizaine d'années) au sein d'un groupe de travail du Comité des médicaments vétérinaires, le *Pharmacovigilance Working Party, PWG*. Cela intéresse également les modalités de l'inspection au travers du *Pharmacovigilance Inspectors Working Group*.

### ***Le gestionnaire d'Eudravigilance***

Eudravigilance est une base de données qui rassemble les informations sur la pharmacovigilance des médicaments humains et vétérinaires autorisés dans l'UE. Il existe un volet vétérinaire qui est alimenté par les agences nationales et les firmes pharmaceutiques titulaires d'AMM, avec plusieurs niveaux d'accès pour les agences nationales et pour les firmes qui ne peuvent accéder qu'aux données les concernant. La base n'est pas actuellement opérationnelle et est en cours d'évolution<sup>28</sup>.

---

28 [http://eudravigilance.ema.europa.eu/veterinary/17\\_EudraVigilance %20-%20Veterinary %20-%20status20report\\_2.pdf](http://eudravigilance.ema.europa.eu/veterinary/17_EudraVigilance%20-%20Veterinary%20-%20status20report_2.pdf)

## 2. Les constats

**L'ANMV a fait de la pharmacovigilance un objectif prioritaire de sa politique.** Différentes déclarations en témoignent, comme celle de son directeur à l'assemblée générale du Syndicat de l'industrie du médicament vétérinaire et réactif (SIMV) le 13 juin 2006 : « Un autre élément essentiel [de la politique de l'agence] est le développement d'une stratégie vétérinaire pour la gestion des risques afin de permettre un développement accéléré de la mise en place de la pharmacovigilance dans toutes ses composantes ». Cette priorité a été réaffirmée dans les différents documents stratégiques de l'agence.

C'est donc à la lumière de cet objectif prioritaire, le *développement accéléré de la mise en place de la pharmacovigilance dans toutes ses composantes*, qu'il convient d'examiner l'organisation et le fonctionnement du suivi du post-AMM du médicament vétérinaire.

Les constats vont porter sur les différents niveaux de mise en œuvre :

- d'abord la remontée des informations en provenance du terrain,
- ensuite la prise en compte des autres thématiques du suivi post-AMM,
- la gestion de l'ANSES-ANMV, responsable du système national de pharmacovigilance,
- enfin l'action de la commission consultative.

Les constats vont par ailleurs intéresser, de façon synthétique, les résultats du suivi du post-AMM.

### 2.1. Une collecte d'informations qui reste à mobiliser

#### 2.1.1. Des chiffres significatifs

Les déclarations d'effets indésirables (DEI) sont l'outil premier de la pharmacovigilance. D'elles dépend la connaissance des effets du médicament. Leur nombre est un signe de l'activité du suivi du post-AMM. Avant d'aller plus dans le détail, quelques chiffres globaux permettent de situer la pharmacovigilance du médicament vétérinaire en France.

#### **Quelques chiffres globaux**

- Comparaison dans le temps des déclarations à l'ANSES-ANMV
  - en 2010 : 3.033 DEI (dont 2.042 proviennent d'un vétérinaire)
  - en 2005 : 3.675 DEI (dont 2.241 " " " )
  - en 2002 : 3.995 DEI (dont 2.818 " " " )

On constate entre 2002 et 2010 une baisse de 32 % du nombre de DEI quelle qu'en soit l'origine, et une baisse de 27 % pour les DEI en provenance des vétérinaires praticiens. Cette baisse doit cependant être analysée avec prudence : en effet, les règles ou pratiques d'inscription dans l'inventaire des DEI ont pu varier au cours de la décennie. C'est ainsi que les cas asymptomatiques étaient intégrés (en 2010, le CPVL en a recensé environ 400) et ne le sont plus, de même les cas non-graves mentionnés dans les PSUR.

- Comparaison entre pays

Parmi les cas enregistrés sur la période 2005-2011 en provenance des agences nationales, la base de données européenne EUDRAVIGILANCE répertorie :

- 16.859 cas en provenance de l'ANSES-ANMV (France),
- 7.718 cas en provenance du *Veterinary Medicines Directorate* (Royaume-Uni),
- 7.032 cas en provenance des *Bundesamt fuer Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit* (BVL) et *Paul-Ehrlich-Institut* (PEI) (Allemagne).

Pour un total d'environ 37.000 cas transmis à EUDRAVIGILANCE, l'Agence française participe donc à hauteur de 45 % des cas fournis au sein de l'Union européenne.

- Comparaison des nombres de DEI entre pharmacovigilance humaine et pharmacovigilance vétérinaire

L'intérêt est de comparer le nombre de DEI par médecin et vétérinaire praticiens et donc la sensibilité des cliniciens de ces deux domaines à la pharmacovigilance.

En 2009, le rapport annuel de l'AFSSAPS répertorie 26.546 DEI (avec 14.338 cas graves) dont 75 % proviennent de médecins. Compte tenu d'un nombre d'environ 200.000 médecins en activité régulière, le nombre annuel de DEI par médecin est de 0,10. En 2010 (les chiffres 2010 et 2009 sont voisins), avec un nombre de DEI en provenance des vétérinaires praticiens de 2.042 pour environ 12.000 vétérinaires praticiens, le nombre de DEI par vétérinaire est de 0,16<sup>29</sup>. Le nombre de vétérinaires déclarants est de 1.286 (en 2009 ; source CPVL), soit près de 11 %.

### ***Approche par catégorie de déclarants***

Rappelons que la réglementation oblige vétérinaires, pharmaciens et firmes exploitantes d'AMM à déclarer les effets indésirables graves et les effets indésirables inattendus dont ils ont connaissance (de même, il existe une obligation similaire concernant les effets indésirables sur l'homme pour tous les professionnels de santé).

Le tableau I présente le nombre de DEI (cas graves et non graves) par catégorie de déclarant pour l'année 2010.

---

29 D'après le CPVL, le nombre de cas déclaré par un même vétérinaire variait de 1 à 9, en 2009 ; on a une moyenne de 1,3 cas déclaré par vétérinaire déclarant.

**Tableau I : répartition des DEI par catégories de déclarants  
(année 2010- source : ANSES-ANMV)**

DÉCLARANT	DEI	%
Vétérinaire	2042	67,33
Médecin	143	4,71
Administration	17	0,56
ENV	16	0,53
Propriétaire	7	0,23
Pharmacien	5	0,23
Autres	13	0,43
Titulaire de l'AMM	790	26,05
<b>Total</b>	<b>3033</b>	<b>100</b>
PSUR	1065	

NB : pour la ligne « titulaires de l'AMM », il s'agit uniquement de cas graves. Les cas non graves sont transmis par les PSUR.

La ligne « PSUR » correspond donc à des DEI non graves. Les 1.065 PSUR sont ceux reçus régulièrement par l'Agence selon un calendrier préétabli et n'incluent pas ceux liés au dossier de renouvellement d'AMM.

Les chiffres ci-dessus appellent les commentaires suivants :

- les vétérinaires représentent les acteurs principaux de la déclaration (91 % du total des DEI autres que celles de l'industrie pharmaceutique). Mais sur un nombre de 12.000 praticiens et 2.042 DEI, seuls 17 % d'entre eux assurent les déclarations (chiffre obtenu sur la base d'une déclaration unique par vétérinaire) ;
- les écoles nationales vétérinaires se distinguent par un nombre de DEI très réduit. On peut regretter que les cliniciens responsables de la formation de futurs vétérinaires attachent si peu d'intérêt à la pharmacovigilance et aux obligations qui s'y rapportent ;
- les détenteurs d'animaux peuvent notifier directement à l'agence, bien qu'ils ne soient pas visés par la réglementation. La pharmacovigilance du médicament humain va donner un rôle officiel aux patients et aux associations de patients. Dans le domaine vétérinaire, sans entraver ni décourager le propriétaire de l'animal de déclarer, la voie optimale reste pour celui-ci d'informer le vétérinaire de l'effet indésirable (si celui-ci ne voit pas l'animal) et de lui demander de le déclarer ;
- les pharmaciens (0,22 % des déclarations), de fait très peu impliqués dans la distribution du médicament vétérinaire, ont un rôle négligeable dans la DEI ;
- les professionnels de santé (médecin, hôpital) et les organismes récepteurs de leurs déclarations (centre anti-poison et de toxicovigilance, centre régional de pharmacovigilance humaine) détiennent une fonction clé dans la DEI relative à l'homme (cf. ci-après « approche par catégorie d'effets ») ;
- la catégorie « Autres » rassemble des acteurs tels que groupements de défense sanitaire (GDS), laboratoires départementaux d'analyses...

- le rôle des firmes pharmaceutiques dans la remontée des effets indésirables est illustré par les chiffres du tableau I (cf. ci-après « le rôle des firmes pharmaceutiques »). On notera qu'une part des DEI leur est fournie par les vétérinaires, contrairement à ce qui est prévu dans le schéma de pharmacovigilance (déclaration directe au CPVL ou à l'Agence).

### **Approche par espèces**

Le tableau II présente les nombres de DEI (cas graves et non graves) par espèces pour l'année 2010.

**Tableau II : répartition des DEI par espèces : (année 2010 – source : ANSES-ANMV)**

<b>ESPÈCES</b>	<b>DEI graves et non graves</b>	<b>%</b>
Chiens	1005	33,14
Bovins	916	30,20
Chats	750	24,73
Homme	72	2,37
Lapins	50	1,65
Ovins	111	3,66
Équins	67	2,21
Porcins	26	0,86
Caprins	8	0,26
Autres	28	0,92
<b>Total</b>	<b>3033</b>	<b>100</b>

- NB : - Les cas relevant de la vaccination FCO, graves et non graves, s'élèvent à 708 ; ils intéressent les ruminants, principalement les bovins.
- Les systèmes de pharmacovigilance étudiés par ailleurs (Royaume-Uni, Allemagne, Belgique, AMM centralisées de l'UE) présentent des répartitions comparables.

Ces données conduisent à trois constats, **dont le cas préoccupant des élevages hors-sol** :

- la place prépondérante des animaux de compagnie avec 58 % des DEI,
- corrélativement la participation modeste des animaux de production,
- la quasi-absence des porcs et volailles, espèces qui correspondent à des productions industrielles hors-sol.

Différents types d'explications sont apportées par les acteurs interrogés par la mission pour expliciter ces données :

- la DEI dans les soins distribués aux animaux de compagnie est un acte qui fait partie intégrante de l'acte médical : tout effet indésirable, et en particulier non grave, peut être l'objet d'une attention particulière du clinicien concrétisée par la déclaration ; s'y ajoute l'effet de la relation affective entre le propriétaire et son animal ;

- pour les espèces de production, on retrouve la même démarche du vétérinaire, mais la vigilance est plutôt ciblée sur les effets indésirables graves qui peuvent impliquer une indemnisation du préjudice subi par l'éleveur (mortalité, avortement, absence de gestation...); l'effet indésirable entraînant une demande d'indemnisation a été le facteur principal de la pharmacovigilance « privée », limitée à la relation entre le vétérinaire praticien et la firme pharmaceutique, jusqu'à l'institution d'une pharmacovigilance publique, avec le système national de pharmacovigilance ;
- pour les productions industrielles hors-sol, les explications présentées de l'absence de DEI se fondent sur la nature des conséquences indésirables éventuelles des deux catégories de médicaments les plus fréquemment utilisés (vaccins et antibiotiques) :
  - les effets indésirables des vaccins (soit inefficacité, soit présence d'effets indésirables) seraient traités directement entre la firme pharmaceutique et l'ensemble vétérinaire-éleveur-intégrateur,
  - les effets indésirables des antibiotiques ne constitueraient pas un sujet de pharmacovigilance, car quasiment inexistant, selon une approche qui n'inclut pas à ce stade la problématique des résistances,
  - en outre pour ces espèces, l'approche individuelle a peu de sens car l'administration de médicament concerne toujours un nombre élevé d'animaux. L'effet indésirable ne serait perçu que s'il se distingue du bruit de fond, par exemple un certain pourcentage de mortalité. L'effet indésirable ne serait donc que collectif, et non individuel, ce qui distingue ces types de production.

Il ressort un fait majeur de cette absence de participation des productions industrielles hors-sol à la pharmacovigilance publique : **l'existence de « boîtes noires » quant au suivi post-AMM dans les deux filières de production porcine et aviaire, qui consomment à elles deux plus de 50 % des antibiotiques vétérinaires<sup>30</sup>, avec des risques réels liés à la pression antibiotique en terme d'apparition de résistances à ces mêmes antibiotiques.** D'où un intérêt majeur du suivi de ces pratiques pour la santé publique.

### ***Approche par type d'effets***

Le tableau III présente pour l'année 2010 le nombre de DEI par type d'effets : effets sur l'animal, sur l'homme, sur le temps d'attente, sur l'environnement et sur le manque d'efficacité.

---

<sup>30</sup> La majeure partie des antibiotiques est administrée dans ces deux productions par voie orale sous forme d'aliments médicamenteux.

**Tableau III : répartition des DEI par type d'effets :  
(année 2010 – source : ANSES-ANMV)**

TYPE	DEI	%
Animal	2882	94,45
Manque d'efficacité	95	3,11
Homme	69	2,26
Temps d'attente	5	0,16
Environnement	0	0
<b>Total</b>	<b>3051</b>	<b>100</b>

NB : - Le nombre total d'effets enregistrés est supérieur à celui des cas enregistrés dans les tableaux I et II car un même cas peut contenir plusieurs types d'effet.  
 - Les systèmes de pharmacovigilance étudiés par ailleurs (Royaume-Uni, Allemagne, AMM centralisées de l'UE) présentent des données comparables.

Les données ci-dessus appellent les commentaires suivants :

- les effets indésirables constatés sur l'animal sont naturellement les mieux renseignés ;
- les déclarations intéressant le manque d'efficacité ne sont pas entrées dans les habitudes des déclarants ;
- les effets indésirables intéressant l'homme relèvent des professionnels de santé et du système propre à la toxicovigilance avec déclaration par les médecins et hôpitaux aux centres régionaux antipoison et de toxicovigilance et aux centres régionaux de pharmacovigilance. Ces mêmes centres doivent informer le système de pharmacovigilance vétérinaire, en l'occurrence le CPVL et l'ANSES-ANMV. C'est la Base nationale des cas d'intoxication (BNCI), gérée par le Comité de coordination de la toxicovigilance (CCTV) qui répertorie tous les cas d'intoxication chez l'homme. Or les chiffres démontrent une discordance notable puisque d'un côté l'ANSES-ANMV annonce 69 cas d'effet indésirable chez l'homme et de l'autre la BNCI fait état, pour la même année 2010, de 344 cas d'intoxication chez l'homme imputables à un médicament vétérinaire<sup>31</sup>. On constate donc une mauvaise circulation de l'information entre les deux systèmes. Il est cependant intéressant de noter que l'ANSES dispose d'un accès permanent à la base BNCI réservé à deux agents de sa direction de l'évaluation des risques ;
- la validité des temps d'attente ne paraît pas un sujet pouvant être renseigné de façon satisfaisante par la voie de la déclaration car son appréciation relève d'autres modalités et d'autres acteurs ;

31 En 2010, sur 86.957 cas d'intoxication signalés aux centres antipoison, 33.054 concernent des médicaments dont 344 des médicaments vétérinaires, soit 1 % des cas liés aux médicaments (source : CCTV).

- l'aspect « environnement », caractérisé par une absence totale de déclaration, correspond également à une thématique pour laquelle les déclarants comme les modalités du système sont inappropriés ;
- on constate l'absence de remontée d'information relative à l'utilisation de la « cascade », ce que l'article R.5141-90 du CSP indique par « utilisation en-dehors des mentions du résumé des caractéristiques du produit ».

### ***Enseignements de l'examen des statistiques des DEI***

Les vétérinaires sont les acteurs principaux de la déclaration, bien que seulement un peu plus de 15 % d'entre eux participent à la remontée d'information sur une année. Même si on peut considérer qu'un vétérinaire n'a pas forcément un cas grave à signaler chaque année, ce pourcentage révèle une participation modeste à la pharmacovigilance qui peut avoir plusieurs explications :

- une méconnaissance des obligations de déclaration. Les ENV sensibilisent les étudiants à la notion de pharmacovigilance dans le cadre de l'enseignement de la pharmacie. Malheureusement ce message n'est pas, ou peu, prolongé dans le cadre de l'enseignement clinique. L'exemple reste encore la meilleure des pédagogies et l'intégration de la pharmacovigilance dans les enseignements cliniques serait une mesure indispensable,
- une incompréhension de l'intérêt à déclarer des effets indésirables connus ou l'absence d'efficacité d'un produit,
- un retour d'information insuffisant,
- le temps passé à une tâche non rémunérée.

Les comparaisons, d'une part avec les pays voisins, d'autre part avec la pharmacovigilance humaine, tempèrent ce constat. Si le vétérinaire français perçoit mal son rôle d'acteur de la pharmacovigilance, ses confrères de l'UE le connaissent encore moins. Ce rôle n'est pas mieux perçu par les médecins puisque l'on compte en France 60 % de plus de déclarations annuelles par vétérinaire que par médecin.

Concernant les différentes espèces d'animaux intéressées, deux productions animales échappent au système national de pharmacovigilance, les porcs et les volailles, espèces pour lesquelles il n'y a pas de remontée d'information. Ce constat est partagé par tous les pays de l'UE.

Enfin, pour les informations dont le recueil est prévu<sup>32</sup>, autres que les DEI obligatoires, les chiffres présentés ci-dessus permettent les commentaires suivants :

- les informations sur l'efficacité insuffisante du médicament relèvent bien du vétérinaire, même si le nombre des déclarations est modeste, proportionnée au nombre de DEI,
- les informations liées à l'usage en-dehors des mentions du résumé des caractéristiques du produit (application de la « cascade ») ne sont pas l'objet de remontée et ne figurent d'ailleurs pas dans les différents tableaux,
- les informations sur la validité du temps d'attente, de même que celles sur les effets sur l'environnement ne peuvent être captées par les vétérinaires et les autres acteurs du dispositif actuel de pharmacovigilance.

---

32 cf. 2<sup>o</sup>) de l'article R.5141-90 du CSP

Ces observations conduisent à envisager d'autres procédures et acteurs pour alimenter le système de pharmacovigilance sur ces thématiques.

Enfin, une thématique majeure de la connaissance du médicament vétérinaire via le post-AMM, et qui n'est pas intégrée de façon explicite dans la pharmacovigilance, est celle de la connaissance de la résistance aux médicaments en général et aux antibiotiques en particulier.

### 2.1.2. Le rôle des firmes pharmaceutiques

Les firmes pharmaceutiques bénéficient des informations du terrain apportées par les vétérinaires et de celles des agences ou d'Eudravigilance. Elles paraissent avoir bien intégré le système national de pharmacovigilance (cf. 1.3.) et apprécient les échanges avec l'Agence et le CPVL. Les unités chargées de la pharmacovigilance au sein des firmes se sont sensiblement développées en dix ans. La pharmacovigilance est une thématique régulièrement abordée dans la formation des personnels techniques et commerciaux. On sait l'importance de ces personnels, intermédiaires obligés dans la remontée de l'information mais également acteurs essentiels de la vitalité commerciale de l'entreprise. Par ailleurs, le système de pharmacovigilance de la firme est l'objet de contrôle, de portée limitée, lors des inspections réalisées par l'ANSES-ANMV (cf. l'examen de ces contrôles au 2.3.3.).

L'analyse des circonstances et des modalités de la remontée de l'information au sein des firmes pharmaceutiques n'a pas été menée par la mission. Il est cependant permis de s'interroger, au-delà d'ailleurs de ce qui concerne les seules espèces porcine et aviaires, sur le respect intégral par les firmes de l'obligation de transmission des effets indésirables. Une mission particulière serait à conduire, notamment en ce qui concerne les productions intégrées compte tenu des rôles attribués à chacun.

Les modalités du système des PSUR, et en particulier sa périodicité, constituent selon les firmes pharmaceutiques une charge bureaucratique dont l'utilité est mal perçue. Il convient toutefois de constater que ce système est, dans son principe, fondamental : il oblige le titulaire de l'AMM à enregistrer les effets indésirables, même les non graves, ainsi que l'absence d'effet indésirable, et à transmettre ces informations aux agences. Même si le système peut bénéficier d'adaptations qui seront liées au caractère opérationnel futur d'Eudravigilance, sa procédure garantit le partage de l'information entre firmes et agences, ainsi que la traçabilité dans le temps des données.

### 2.1.3. Le recueil des informations

Trois étapes structurent le recueil des informations : la collecte, le traitement, le retour vers le déclarant.

#### ***Les modes de collecte***

Le vétérinaire a deux voies à sa disposition pour notifier un effet indésirable : une que l'on peut qualifier d'interactive, la voie du CPVL, et une seconde, plus rapide, celle de la télédéclaration.

Le centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon (CPVL) est un prestataire de service de l'ANSES-ANMV pour le recueil et l'évaluation des DEI en provenance de tous les notifiants hormis les firmes. Initialement, le CPVL renseignait les firmes pharmaceutiques dans le cadre de contrats avec celles-ci. Ce type de relation est terminé. Le centre est lié à l'ANSES-ANMV par une convention établie avec le directeur de VetAgroSup au sein duquel est placée l'école nationale vétérinaire de Lyon, dont le CPVL est un service<sup>33</sup>.

Le CPVL recueille les DEI, le plus souvent par appel téléphonique, suivi d'une déclaration écrite dans 50 % des cas. Jusqu'en 2008, le CPVL avait l'exclusivité des DEI<sup>34</sup>. Désormais, la DEI peut également être réalisée par télédéclaration directement à l'Agence. Le CPVL assure ensuite une première évaluation de la DEI en réalisant l'imputation de l'effet déclaré.

Le CPVL compte 4,4 ETP. Son budget annuel correspond à la subvention qu'il reçoit dans le cadre de la convention et qui s'élève en 2009 à 238 k€.

Le CPVL dispose d'atouts certains :

- son adossement au Centre national d'informations toxicologiques vétérinaires (CNITV) lui permet d'assurer une permanence (24h/24, 7j/7, grâce à un accès téléphonique commun) puisqu'un agent du CPVL peut être contacté à tout moment et répondre pour un cas grave,
- un professionnalisme démontré,
- une reconnaissance des différents acteurs de la pharmacovigilance, en particulier des notifiants vétérinaires praticiens qui bénéficient d'un conseil direct et d'un accompagnement dans leur déclaration.

Il établit en outre un rapport d'activité annuel très complet.

La télédéclaration – directement adressée à l'ANSES-ANMV - est récente : elle est née en 2010 avec le flux inhabituel de DEI lié à la vaccination obligatoire des ruminants contre la fièvre catarrhale ovine. La télédéclaration est rapide et facile. Un détail nuit cependant à la lisibilité de l'usage de la télédéclaration : l'icône d'accès au fichier de télédéclaration voisine avec la mention "guide de télédéclaration pour les cas vaccin FCO" et laisse croire que ce mode de déclaration est réservé aux effets indésirables liés à la vaccination FCO.

### ***L'évaluation : imputation et détermination de la gravité***

L'imputation est l'évaluation première réalisée par la structure réceptrice, CPVL ou ANMV. Elle exprime le lien entre le médicament administré et l'effet et est établie selon le système de classification dit ABON :

- A (probable),
- B (possible),
- O (inclassable ou non fiable par manque d'informations pertinentes),
- N (improbable, il y a suffisamment de raisons de conclure que l'effet ne peut pas être attribué à l'administration du médicament).

---

33 Le CPVL est issu du Centre national d'informations toxicologiques vétérinaires (CNITV), créé en 1976 au sein de l'école vétérinaire de Lyon. Le CNITV informe les vétérinaires confrontés à un problème d'intoxication chez l'animal ; les questions se sont élargies naturellement aux effets indésirables dus aux médicaments (dont la vocation est d'être administrée à un animal, contrairement au produit cause d'une intoxication). Les deux structures co-existent, mais sont désormais séparées.

34 Avec le centre de pharmacovigilance vétérinaire de l'Ouest implantée à l'école vétérinaire de Nantes.

Les facteurs essentiels du classement sont d'abord la durée séparant l'administration du médicament et la manifestation de l'effet, ensuite l'existence d'une explication rationnelle, enfin, par élimination successive, le fait que le médicament reste la seule explication possible de l'effet.

Le système d'imputation fonctionne donc avant tout pour ce qui est connu. En revanche des effets différés ou nouveaux seront classés le plus souvent O. Et c'est dans cette catégorie que seront rangés les effets subtils dans leur manifestation et dans leur lien de causalité ; le cas extrême est celui du PREGSURE BVD<sup>35</sup> où l'effet, très difficile au premier abord à relier à un médicament, peut être considéré comme indirect.

Les DEI de classe O ne doivent pas en conséquence être négligés et leur abondance être qualifiée de sur-déclaration car c'est en effet par l'exploitation de ces DEI que le système de pharmacovigilance peut se montrer performant en détectant des effets secondaires d'imputation difficile. Autrement dit, la détection de signaux faibles et brouillés est liée obligatoirement à l'exploitation d'une masse d'informations superflues.

A l'imputation s'ajoute la détermination de la gravité de l'effet indésirable qui le qualifie « grave » ou « non grave » (ou « sérieux »/ « non sérieux ») (cf. 1.3.2.).

Les déterminations de l'imputabilité et de la gravité sont détaillées par des lignes directrices de l'EMA<sup>36</sup>.

### ***Le retour vers le déclarant***

Les DEI écrites ou télédéclarées des vétérinaires sont suivies en principe d'un courrier de réponse de l'ANSES-ANMV au déclarant qui comporte les conclusions relatives à l'imputation et à la gravité.

Il importe que les retours aux déclarants soient systématiques. Par ailleurs, les retours concernant des DEI classées O et N peuvent être mal expliqués. **Ils sont alors souvent cause de déception pour le déclarant qui peut les assimiler à un non-retour.** Il conviendrait qu'une explication dans le courrier de retour valorise ces déclarations, qui au prime abord ne sont pas imputables, mais constituent cependant le matériau de base de la pharmacovigilance. La qualité et l'importance de cette étape ne sont donc pas à négliger.

Les vétérinaires déclarants s'interrogent par ailleurs sur l'existence de cas similaires à celui qu'ils déclarent et souhaiteraient légitimement savoir ce qu'il en est. Or il n'existe aucune information collective de ce type, contrairement à ce qu'offre la *Food and Drug Administration (FDA)* à leurs confrères américains, à savoir une base de données publique

---

35 En Allemagne, en 2006, des vétérinaires signalent l'apparition d'un syndrome hémorragique inhabituel ("sueurs de sang") chez de jeunes veaux. Ces cas n'ont apparemment aucun lien avec l'administration de médicament chez ces animaux.

L'information est reçue et traitée par l'école vétérinaire de Munich qui, à partir de l'anamnèse, constate que la plupart des veaux malades sont nés de vaches vaccinées deux années de suite contre la maladie des muqueuses avec le vaccin PREGSURE BVD. Le même phénomène est constaté un an plus tard en France et étudié à l'école vétérinaire de Toulouse. Ce décalage chronologique s'explique par une mise sur le marché plus tardive. Ces cas dits de pancytopenie néonatale bovine, résultant vraisemblablement d'un phénomène immunologique, apparaissent également dans les autres pays où le vaccin est commercialisé. Le vaccin PREGSURE BVD est retiré du marché par son fabricant d'abord en Allemagne en avril 2010, puis dans le reste de l'UE en juin 2010.

Ce cas illustre un rapport subtil entre l'administration d'un médicament chez la vache et l'apparition d'un effet indésirable chez son veau, seulement à l'occasion de la naissance, et de l'absorption du colostrum, suivant la deuxième vaccination annuelle de la mère.

36 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500004995.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004995.pdf)

qui présente pour chaque médicament vétérinaire le nombre brut de DEI et les effets indésirables répertoriés par symptomatologie.

## 2.2. Autres thématiques du post-AMM

La collecte des informations du post-AMM nécessite une approche nouvelle de thèmes aujourd'hui traités encore de façon marginale et l'intervention à cette fin d'acteurs non inclus dans le système national de pharmacovigilance. Elle exige également la prise en compte d'une thématique fondamentale pour la santé publique et qui n'est pas visée par ce système, celle de la connaissance des résistances aux antibiotiques.

### 2.2.1. Les usages en-dehors des mentions du résumé des caractéristiques du produit (usages hors RCP)

L'usage hors RCP ne permet pas de bénéficier des garanties apportées par l'AMM. Il correspond à l'emploi légal de la "cascade" (cf.1.2.4.). Il s'étend également à des pratiques intermédiaires entre ce cadre légal de la "cascade" et le mésusage, tels des surdosages nécessités par la spécificité de l'espèce destinatrice ou la pathologie traitée. Il peut également concerner des usages très particuliers difficilement classables (par exemple, l'usage d'antibiotique dans de la semence de différentes espèces avec un objectif de conservation).

Les informations relatives à l'usage hors RCP ne sont pas l'objet de remontée de la part des vétérinaires et cela pour deux raisons : ces pratiques suscitent plus d'interrogations que de motifs de déclaration, et leur situation, quelquefois à la limite de la légalité, n'est pas propice à leur publication...

L'information sur l'usage hors RCP du médicament vétérinaire est nécessaire au gestionnaire du médicament vétérinaire puisque ces usages peuvent correspondre à des pratiques à risque, car non couvertes par les garanties de l'AMM. L'information doit être mieux collectée et exploitée au travers d'un observatoire adossé au système national de pharmacovigilance.

L'usage de la « cascade » implique le respect de règles générales en matière de temps d'attente : puisqu'il n'y a pas d'AMM et de temps d'attente indiqué pour l'espèce à laquelle est administré le médicament, **un temps d'attente unique, quels que soient l'espèce et le médicament, est fixé** pour la viande (28 jours) et pour le lait (7 jours). Ces deux temps d'attente ne sont pas toujours adaptés.

La détection d'un temps d'attente inadapté constitue en elle-même un sujet à traiter.

### 2.2.2. Les résidus de médicaments vétérinaires dans les produits animaux : temps d'attente et limite maximale de résidu, LMR

La problématique des résidus de médicaments vétérinaires dans les produits animaux se traduit par les paramètres que sont les temps d'attente (délais entre administration du médicament et abattage, traite...) et les limites maximales de résidu (LMR). La présence de résidus ne peut être détectée par les vétérinaires praticiens ; la constatation de leur présence résulte des analyses réalisées soit par l'industrie agro-alimentaire<sup>37</sup> (en particulier par les laiteries qui détectent systématiquement la présence d'inhibiteurs de fermentation dans le lait avec ensuite transmission des résultats aux laboratoires

---

<sup>37</sup> A noter que les résultats de ces analyses ne sont pas rendus publics, point de débat qui n'entre cependant pas dans le champ de ce rapport.

interprofessionnels laitiers ; également par certains abattoirs mais de façon beaucoup plus ponctuelle par la recherche de résidus sur la viande), soit par l'Administration dans le cadre des plans de contrôle et de surveillance de la direction générale de l'alimentation, DGAI<sup>38</sup>.

Les résultats des analyses des laiteries restent relativement frustrés puisqu'ils n'identifient pas des molécules déterminées mais les effets antimicrobiens de ces molécules et signalent plutôt des erreurs d'élevage. Ces analyses représentent toutefois une surveillance précieuse et une garantie supplémentaire.

Les plans de contrôle et de surveillance de la DGAI ont pour maître-d'œuvre le Laboratoire de Fougères<sup>39</sup> de l'ANSES, laboratoire national de référence (LNR) pour les résidus de médicaments dans les aliments. Les plans présentent peu de résultats non conformes (en 2008, 0,4 % d'analyses non conformes pour les antibiotiques dans la viande) résultant en général d'un temps d'attente non respecté ou de surdosages. Cependant, ils peuvent également permettre de mettre en évidence certains problèmes liés aux couples LMR/temps d'attente.

Le Laboratoire de Fougères de l'ANSES représente donc l'expert et l'informateur principal sur la problématique LMR/temps d'attente des médicaments vétérinaires. Les plans, autres que ceux de contrôle des substances interdites, sont d'ailleurs construits par les administrations communautaire et nationale, non seulement pour surveiller le respect des LMR/temps d'attente, mais également pour détecter les anomalies dans la fixation de ces valeurs.

### 2.2.3. Les effets sur l'environnement

Des cas très particuliers d'effets des médicaments vétérinaires sur l'environnement peuvent survenir : pollution du milieu aquatique causée par le rejet de bain d'antiparasitaires externes pour ovins ; ingestion par des vautours de viscères, notamment de foie, d'ovins euthanasiés et entraînant la mort des oiseaux nécrophages. Hors ces cas exceptionnels, les effets dans l'environnement dus à ces médicaments - molécule-mère et ses métabolites contenus dans les déjections de l'animal - relèvent d'une double problématique : celle des faibles doses (les concentrations sont de l'ordre de la dizaine de nanogrammes par litre d'eau) et celle de la multiexposition (c'est en particulier le cas des effets des perturbateurs endocriniens sur la faune aquatique où un grand nombre de molécules, de familles très diverses, mais également de potentiel œstrogène très variable, peuvent être en cause). Ce n'est bien sûr pas le vétérinaire praticien qui peut détecter ces effets. Ce ne sont pas non plus les méthodes de surveillance traditionnelles du milieu aquatique par les mesures de résidus et d'indicateurs divers, notamment biologiques, qui peuvent les détecter.

La connaissance des effets indésirables environnementaux dus aux médicaments relève aujourd'hui du domaine de la recherche<sup>40</sup> et de campagnes ponctuelles de mesures<sup>41</sup>. Elle

---

38 Cf. Résultats des plans de contrôle et de surveillance

[http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/Recueil2009\\_\\_tt\\_public\\_PSPC\\_.pdf](http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/Recueil2009__tt_public_PSPC_.pdf) .

39 Le Laboratoire de Fougères de l'ANSES est également laboratoire communautaire de référence (LCR) pour les résidus d'antibiotiques et de colorants dans les aliments.

40 Cf rapport « Médicament et environnement- La régulation du médicament vis-à-vis du risque environnemental » - [http://www.cgedd.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/007058-01\\_rapport\\_cle2ef48b.pdf](http://www.cgedd.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/007058-01_rapport_cle2ef48b.pdf) et notamment les annexes 6 à 9.

41 Cf. Rapport « Campagne d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine » - <http://www.anses.fr/Documents/LABO-Ra-EtudeMedicamentsEaux.pdf>

relève également du titulaire de l'AMM, mais cette obligation récente ne s'est pas étendue aux médicaments existants. La sensibilisation des différents acteurs se met en place : le Plan national sur les résidus de médicaments dans les eaux, PNRM, piloté par les deux ministères chargés de l'environnement et de la santé, en témoigne.

L'ANSES-ANMV, par sa participation active aux travaux, a démontré son intérêt pour cette question. Il lui reste à assurer la bonne diffusion de la connaissance de ces impacts, en provenance d'organismes extérieurs, au sein de ses structures afin d'intégrer de façon satisfaisante dans le post-AMM les effets environnementaux, sans oublier les effets sur les sols, premier milieu récepteur des résidus de médicaments vétérinaires, non pris en compte par les démarches s'intéressant spécifiquement aux milieux aquatiques.

Pour les deux thématiques du 2.2.2. et 2.2.3., voir en complément l'annexe 7 « Éléments comparés sur les résidus dans les aliments et dans l'eau des médicaments vétérinaires et des produits phytopharmaceutiques » et l'annexe 8 « Quelques éléments comparatifs utiles à l'appréciation du post-AMM médicaments à usage humain, médicaments vétérinaires et produits phytopharmaceutiques ».

#### 2.2.4. La résistance aux antibiotiques, un enjeu majeur de santé publique à relier au suivi post-AMM

**La connaissance des résistances des bactéries aux antibiotiques est devenue un sujet majeur de santé publique.** Les antibiotiques vétérinaires sont intéressés au premier chef. La quantité vendue en France en 2009 s'élève à 1.067 tonnes (cf. rapport de l'ANSES sur la consommation d'antibiotiques vétérinaires en France en 2009<sup>42</sup>).

La connaissance des résistances fait partie du suivi post-AMM. Elle aurait pu s'insérer de façon incidente dans les objectifs de la pharmacovigilance à partir des constats de l'absence d'efficacité. Mais cette voie d'information reste marginale et peu pertinente pour cette thématique dont les données doivent relever d'une part des laboratoires d'analyses réalisant les antibiogrammes, d'autre part de ceux qui assurent au sein de l'ANSES la synthèse des connaissances.

Il existe des programmes de suivi et de recherche relevant des firmes pharmaceutiques et des pouvoirs publics. Ceux mis en place par l'industrie concernent des souches bactériennes sélectionnées et s'intitulent VETPATH, COMPATH, MYCO, EASSA. Ceux relevant de l'Administration ont pour pilotes les laboratoires de l'ANSES<sup>43</sup> qui collectent les souches résistantes détectées par des laboratoires d'analyses privés et publics ou qui réalisent eux-mêmes les études. Ils intéressent les bactéries isolées d'animaux malades (RESAPATH), les salmonelles prélevées sur divers supports, animal sain ou malade, denrées, environnement (réseau SALMONELLA), diverses catégories de bactéries non pathogènes (réseau SENTINELLE). L'ensemble de l'action de l'ANSES a été le thème de la journée consacrée à l'antibiorésistance en santé animale le 18 novembre 2010. Le ministère de l'agriculture a quant à lui mis en place en janvier dernier un comité pour un usage raisonné des antibiotiques en élevage. Le ministre Bruno LE MAIRE a fixé l'objectif d'une consommation d'antibiotiques vétérinaires réduite de 25 % dans un délai de cinq ans<sup>44</sup>.

---

42 <http://www.anmv.afssa.fr/documents%202011/rapport%202009%20final.pdf>

43 Laboratoires de Fougères, Ploufragan, Lyon, Maisons-Alfort de l'ANSES.

44 Interview de Bruno LE MAIRE au « Journal du Dimanche » (14 mars 2011).

Au sein de l'ANSES, l'ANMV n'est pas productrice directe de connaissance en matière d'antibiorésistance. Elle en est en revanche l'exploitante au travers de son rôle de gestionnaire des AMM d'antibiotiques. Elle doit à ce titre **être capable de démontrer sa maîtrise des circuits d'information entre les entités productrices de données et elle-même**. En effet, on ne peut se satisfaire à ce sujet d'une réponse invoquant l'unicité d'implantation géographique des entités concernées.

Il importe également que les firmes pharmaceutiques intègrent dans les PSUR les informations relatives à l'apparition de résistance.

La question de la résistances aux antiparasitaires ne présente apparemment pas la même acuité et demeure un sujet de recherche. Elle pourrait cependant rejoindre les thématiques suivies dans le post-AMM.

## **2.3. La pharmacovigilance, une priorité délaissée de l'ANSES-ANMV**

On a vu que dans le cadre d'une approche « analyse de risque », l'Agence assure à la fois l'évaluation et la gestion du risque sanitaire en matière de médicament vétérinaire. Si elle agit seule pour la gestion (qui comprend la décision concernant l'AMM et la police sanitaire correspondante), l'évaluation s'appuie sur une expertise interne, propre à l'agence, et sur l'expertise externe des commissions d'AMM et de pharmacovigilance réunies depuis peu en une commission unique.

### **2.3.1. La pharmacovigilance, en mode mineur, au sein de l'ANMV**

#### ***L'ANMV, unité de l'ANSES aux moyens renforcés***

L'ANMV est une unité un peu particulière de l'ANSES (cf.1.2.), par son histoire et ses fonctions. Elle est implantée sur la commune de Javené, près de Fougères (Ille-et-Vilaine). Cette situation géographique, que l'histoire explique, rend difficile le nécessaire renouvellement des agents (la comparaison des organigrammes de l'ANMV sur des périodes de dix ans est révélatrice) et constitue un handicap pour une Agence qui a un rôle national et international. Ce point a déjà été souligné dans différents rapports.<sup>45</sup>

L'Agence compte 75,3 ETP agents<sup>46</sup>. Ses effectifs ont augmenté de 30 % entre 2005 et 2010 suite au plan de développement décidé par les deux tutelles et permis par l'augmentation des taxes perçues par l'agence.

Les trois départements de l'Agence interviennent sur le post-AMM :

- le département « AMM » avec ses trois unités, qui gèrent les AMM, lors de la phase pré-AMM, et tout ce qui intéresse les modifications des autorisations, lors du post-AMM,
- le département « Pharmacovigilance »,
- le département « Inspection et Contrôle », qui est chargé entre autres de l'inspection des firmes pharmaceutiques.

---

45 Cf. en particulier le rapport d'évaluation sur l'application de la loi n° 98-535 du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire -IGAS/COPERCI/IGF/IGE (2004) p.72-73.

46 Effectifs au 30 avril 2011.

Sans avoir de budget propre, l'ANMV bénéficie au sein de l'ANSES d'une situation financière particulière : les taxes prévues par l'article L.5141-8 du CSP, portant sur les AMM et les établissements du médicament vétérinaire sont versées à l'ANSES et correspondent à 80 % des dépenses d'investissement et de fonctionnement de l'ANMV (soit 5.500 k€ en 2009 pour des dépenses totales s'élevant à 6.696 k€).

**Pour la mission, ce mode de financement de l'ANMV n'altère pas son indépendance à l'égard des firmes pharmaceutiques au vu du caractère systématique du mécanisme de perception de la ressource.**

### ***Le département « Pharmacovigilance » de l'ANMV***

- ***des moyens qui sont restés modestes***

Le département « Pharmacovigilance » est le plus modeste des trois départements avec 5,8 ETP. Il compte quatre cadres : le responsable du département qui est également le directeur-adjoint de l'ANMV, son adjointe, arrivée dans le département en 2011 et auparavant responsable de l'unité « Établissements » du département « Inspection et Contrôle », et enfin deux jeunes vétérinaires en poste depuis 2009 et 2010.

Les trois nouveaux venus n'ont pas bénéficié de formation particulière à la pharmacovigilance (imputation, détermination de la gravité des cas), ni d'échanges avec le CPVL dont l'expérience pourrait profiter utilement à cette nouvelle équipe.

Par ailleurs, la supervision d'un système de pharmacovigilance vétérinaire, pour être robuste, doit comporter des compétences vétérinaires, notamment sur des sujets d'expertise technique comme l'imputabilité.

Le département est responsable, au sein de l'agence, du système national de pharmacovigilance. Il assure notamment :

- l'évaluation des DEI qu'il reçoit directement (télédéclarations) et de celles reçues des firmes pharmaceutiques,
- l'évaluation des PSUR reçus des firmes pharmaceutiques et celle des systèmes de pharmacovigilance contenus dans les dossiers de demande d'AMM,
- lors du renouvellement de l'AMM, la prise en compte des données de la pharmacovigilance dans l'évaluation du rapport bénéfice-risque,
- la transmission des DEI à Eudravigilance,
- les suites à donner aux évaluations,
- la participation à la commission nationale (hier la CNPV, désormais la CNMV) par la gestion de son secrétariat, et surtout l'élaboration des pré-rapports et avis,
- la participation au *Pharmacovigilance Working Party*, PWG du Comité des médicaments vétérinaires de l'EMA,
- la gestion de la base Sentinelle-vet<sup>47</sup>, base de données des DEI, à usage interne.

Le département assure donc l'expertise interne par rapport à l'expertise externe qui relève de la commission nationale. Le rôle essentiel de l'expertise interne est, à partir des informations qu'elle reçoit et qu'elle traite, de détecter les effets indésirables devant conduire à un réexamen de l'AMM. Ce réexamen peut aller du retrait ou de la suspension à la modification du résumé des caractéristiques du produit. Si la modification relève de

---

<sup>47</sup> La base Sentinelle-vet n'a rien de commun avec le projet de réseaux de vétérinaires sentinelles mentionné en 3., ni avec le réseau Sentinelle mentionné au 2.2.4.

l'urgence, le directeur prend la décision sur la base de son expertise interne, quitte à ensuite solliciter l'avis de la commission selon le mode classique (cf. ci-après). Le cas le plus habituel reste la consultation de la commission (hier, d'abord de la CNPV, ensuite, si des modifications étaient proposées, de la CAMMV ; aujourd'hui, de la seule CNMV) qui produit un avis sur la base duquel le directeur de l'Agence prend sa décision.

Au-delà de cette mission, le département « Pharmacovigilance » est avant tout absorbé, compte tenu de ses effectifs réduits, par les nombreuses tâches de nature essentiellement administratives qui sont nécessaires pour assurer le fonctionnement quotidien du service et répondre dans les délais aux demandes communautaires. Il en est résulté, comme la mission l'a souligné précédemment, un manque d'initiatives<sup>48</sup>.

- **un besoin de formalisation non satisfait**

Les modes de fonctionnement du département de pharmacovigilance ne sont formalisés que par une seule procédure écrite intitulée « Gestion des déclarations spontanées d'effets indésirables survenus en France » (Référence : ANMV/DPV/PS/0001 - version 2). Mais il n'existe pas de procédure sur l'exploitation des DEI, c'est-à-dire les suites à donner aux évaluations. Or il semblerait pertinent de formaliser une démarche aussi essentielle que celle de savoir à partir de quel moment les informations reçues par le département, DEI et PSUR, doivent entraîner une action de l'Agence qui peut se traduire de façons diverses : en cas d'urgence, échange avec le département AMM et décision du directeur ; en cas d'absence d'urgence, saisine de la commission. En outre, le département ne dispose pas de documents aussi élémentaires que fiche de fonction et fiche de poste, ni de procédure relative à la formation des agents.

En revanche, les agents concourant à l'expertise interne publient une déclaration publique d'intérêts, consultable sur le site de l'Agence<sup>49</sup>.

L'ANMV a entamé une démarche en vue de la certification de l'ensemble de ses activités selon la norme ISO 9001, pour la fin de l'année 2012 (cf. la déclaration de politique qualité du directeur de l'ANMV en date du 2 juillet 2009<sup>50</sup>). Au sein du département « Inspection et Contrôle » de l'Agence, les unités « Inspection » et « Établissements » d'une part et l'unité « Contrôle de la qualité des médicaments » d'autre part bénéficient actuellement d'une accréditation sur la base pour les premières de la norme ISO 17020 et pour la troisième de la norme ISO 17025.

Par ailleurs, la pharmacovigilance humaine bénéficie d'un recueil des bonnes pratiques annexé à un arrêté du ministre chargé de la santé<sup>51</sup>. Cet arrêté présente dans un texte unique l'organisation et le fonctionnement de la pharmacovigilance du médicament humain ainsi qu'un glossaire très utile.

Un tel texte est prévu par l'article R.5141-109 du CSP pour la pharmacovigilance vétérinaire. Cette disposition date de 2003 mais n'a jamais été suivie d'effet. C'est regrettable car le texte concernant le médicament humain apporte, outre de la lisibilité sur l'organisation et le fonctionnement de la pharmacovigilance par rapport aux dispositions disparates du CSP, de la clarté sur les outils mis en place. L'explication de sa non-parution tenant à l'attente du volume 9B de l'EMA (lignes directrices) ne paraît pas très

48 Cf. Rapport de la mission d'audit interne de l'ANSES (mars 2011) ("une activité de gestion administrative des dossiers très chronophage..." p.4).

49 En vertu des dispositions prévues à l'article L.1313-10 du CSP.

50 <http://www.anmv.anses.fr/Documents%202009/polqualANMV2009.pdf>

51 Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance.

convaincante puisque les bonnes pratiques de la pharmacovigilance humaine ne sont en fait qu'une remise en perspective des dispositions réglementaires du CSP et s'affranchissent pour l'essentiel des lignes directrices de l'EMA.

- **Des outils d'investigation inutilisés**

La pharmacovigilance dispose d'outils complémentaires à ceux que sont les DEI et les PSUR.

C'est d'abord, dans le prolongement des DEI, l'enquête de pharmacovigilance qui a pour but d'approfondir le problème posé par un effet indésirable. Elle est assurée par l'Agence ou peut être confiée au CPVL. En fait, l'Agence peut réaliser des investigations qui n'ont pas la dénomination d'enquête puisque cet outil n'est pas formalisé en tant que tel dans le système vétérinaire contrairement à la pharmacovigilance humaine ; notons en sus que ces enquêtes ne sont pas comptabilisées.

C'est ensuite une pharmacovigilance active. En effet, fondé sur les seules DEI spontanées, le système de base comporte des limites bien connues liées à la sous-déclaration.

Les DEI servent de base au calcul de l'incidence des effets indésirables, instrument de base de la pharmacovigilance. L'incidence est le rapport du nombre de cas graves connus au nombre d'animaux traités<sup>52</sup>

Par exemple, un médicament responsable pour l'année 2010 de 10 cas graves répertoriés par l'Agence pour 101.779 doses commercialisées et animaux traités (on pose l'équivalence entre dose commercialisée et animal traité), a une incidence de cas graves de 0,001 %.

Or, si le dénominateur est relativement bien connu (il est estimé à partir des chiffres de vente fournis par la firme), le numérateur l'est beaucoup moins puisqu'il correspond aux déclarations d'effets indésirables et on sait que ces DEI ne représentent qu'une partie des effets indésirables réellement survenus. L'incidence est donc un paramètre qui est loin de représenter la réalité des effets et ne peut constituer un outil suffisant pour évaluer le risque.

C'est pourquoi, **il est indispensable de compléter cette surveillance dite passive** (la remontée des déclarations spontanées) et les enquêtes qui en sont le prolongement, **par une surveillance active** qui va pouvoir « aller rechercher » les effets indésirables. A cet effet, le post-AMM dispose de deux outils, le plan de gestion des risques et l'étude pharmaco-épidémiologique, outils communs au médicament à usage humain et au médicament vétérinaire :

- le plan de gestion des risques oblige à un suivi renforcé d'un médicament déterminé et de ses EI ; il vise à mieux caractériser les risques d'un médicament et à compléter les données du pré-AMM. Il peut intéresser tout médicament faisant l'objet d'une demande d'AMM. Il relève de l'initiative de la firme ou de l'agence ;

---

52 Cf. annexe 10 : classement des médicaments vétérinaires en 2010 en fonction du nombre d'effets indésirables graves connus.

- l'étude pharmaco-épidémiologique a pour but d'identifier ou de quantifier un risque relatif à un médicament et met en œuvre les méthodes de la surveillance active. Une telle étude va viser une question spécifique intéressant un médicament ou une famille de médicaments, un effet ou une catégorie d'effets, ou une combinaison des deux dans un couple médicament /effet ; elle va utiliser des méthodes d'études particulières (étude de cohorte, étude cas-témoins...), faire intervenir un nombre réduit d'acteurs, avoir une durée limitée<sup>53</sup>.

### **Or, l'ANMV ne s'est pas saisie de ces deux outils de surveillance active.**

On constate en effet que les plans de gestion des risques n'ont été mis en œuvre que de manière tout à fait exceptionnelle pour le médicament vétérinaire : au niveau national, il n'existe qu'un projet de plan de gestion des risques lié à la demande d'AMM pour COMFORTAN (méthadone) ; au niveau européen, l'AMM de l'IMPROVAC (produit immunologique permettant la castration chimique du porc mais présentant un risque pour l'utilisateur en cas d'injection accidentelle) est liée à un tel plan.

De même aucune étude pharmaco-épidémiologique n'a encore été engagée par l'Agence et c'est un constat regrettable dans l'appréciation de la qualité de la pharmacovigilance vétérinaire. Un avis de la CNPV du 9 septembre 2003 recommandait une telle étude sur les effets indésirables des médicaments vétérinaires à base d'acétate de mégestrol utilisés pour la prévention et l'interruption des chaleurs chez les carnivores domestiques. Cette étude d'objectivation était particulièrement souhaitable quand on connaît l'incidence des pyomètres et des tumeurs mammaires chez les chiennes et les chattes, la consommation généralisée du médicament précité et le lien de causalité entre le médicament et les pathologies précitées. L'avis sus-mentionné indiquant « *Après administration unique ou répétée du produit, des affections de l'appareil génital (hypertrophies, pyomètres et tumeurs utérines) ainsi que des affections de la mamelle (hypertrophies et tumeurs mammaires) ont été notées* » apparaît en décalage très sensible avec les réalités, l'expression « ont été notées » pouvant faire penser à un événement rare. Il aurait été au contraire très utile de quantifier cet effet indésirable majeur, et bien connu, d'un médicament vétérinaire très largement utilisé.

D'autres sujets ont été évoqués devant la mission : anti-inflammatoires non stéroïdiens et vomissement chez les carnivores, réactions vaccinales chez le porc, adjuvant huileux et choc anaphylactique, et en général, objectivation des effets indésirables des médicaments ayant été l'objet d'avis de la CNPV.

### **2.3.2. Information des professionnels et communication de l'Agence**

L'Agence a pour mission d'informer les acteurs du médicament vétérinaire des suites données à ce qui est apparu dans le suivi post-AMM, et en premier lieu les vétérinaires. Elle a également pour rôle d'informer le public de son action. Enfin, elle rend compte à ses tutelles.

#### ***L'information des vétérinaires***

L'Agence assure l'information des vétérinaires par différents moyens.

---

<sup>53</sup> La surveillance active s'oppose à la surveillance passive. Celle-ci est caractérisée par un champ large des phénomènes étudiés, des méthodes d'investigation très simples, l'intervention d'un grand nombre d'acteurs, une surveillance continue.

« La lettre de la pharmacovigilance vétérinaire » était un « 4 pages » dont la version papier a été adressée aux vétérinaires praticiens et pharmaciens d'officine de 2005 à 2008 (le numéro 6 a été tiré à 44.000 exemplaires). Elle a compté 7 numéros toujours consultables sur le site de l'ANMV. Sa publication a été stoppée alors qu'un numéro sur les effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez le chien et le chat était en préparation. Des raisons financières ont été avancées pour justifier cet arrêt ; elles auraient pu être relativisées en supprimant l'envoi aux pharmaciens d'officine compte tenu de leur très faible participation à la pharmacovigilance vétérinaire. Des problèmes de rédaction et d'accord sur le contenu au sein de la CNMV ont sans doute également contribué à la décision de cesser cette publication.

Le site de l'ANMV dispose d'une entrée « Pharmacovigilance » qui, outre les numéros de « La lettre de la pharmacovigilance », présente les rapports et avis de la CNPV.

Le communiqué de presse constitue une voie privilégiée pour appeler l'attention sur un point particulier. L'Agence n'y a pratiquement jamais eu recours. Il n'a été utilisé en matière de pharmacovigilance que pour avertir de la suspension du MICOTIL (communiqué du 7 mai 2004 ; cf. également ci-après). Une récente suspension d'AMM a également fait l'objet d'un communiqué en date du 15 avril 2011 sur le site de l'ANSES, mais pas sur celui de l'ANMV, ce qui aurait paru plus logique : il concerne un vaccin pour les bovins, l'HIPRABOVIS PNEUMOS. En revanche, les modifications de RCP et notamment les recommandations d'usage ne font pas l'objet de message particulier de la part de l'Agence.

La presse vétérinaire (« la Semaine vétérinaire », « la Dépêche vétérinaire »...) peut constituer un relais d'information majeur et efficace des recommandations de pharmacovigilance, et en particulier des communiqués de presse (dont la vocation est d'être repris par les médias), dans la mesure où ces communiqués existent.

### ***L'information du public***

Il existe un document dont la raison d'être est de présenter l'activité de l'Agence sur une année, c'est le rapport annuel d'activité.

L'activité de l'ANMV a été intégrée au rapport annuel d'activité de l'AFSSA et maintenant de l'ANSES. La part qui lui est réservée varie selon les années : en nombre de pages, il va de 17 pages en 2002 à 8 en 2009. La part consacrée à la pharmacovigilance fluctue de même entre 4 pages en 2002 et une quasi absence en 2009 en-dehors d'un point consacré aux effets indésirables liés à la FCO.

Outre la pauvreté ou l'absence d'informations concernant une activité prioritaire de l'agence, on peut regretter particulièrement le manque de continuité des indicateurs de la pharmacovigilance dont il est impossible de suivre l'évolution sur plusieurs années en raison soit de leur absence, soit du changement des paramètres. Le tableau des indicateurs de la pharmacovigilance humaine du rapport annuel de l'AFSSAPS constitue un bon modèle. La mise en place d'un tel tableau permettrait le suivi de quelques indicateurs-clés de base : nombre des DEI graves et non graves, des DEI en provenance des industriels, des PSUR, des différentes catégories de mesures prises (modifications de RCP, suspension d'AMM...).

Les homologues britannique et allemand de l'ANMV de même que l'EMA pour les AMM centralisées<sup>54</sup> publient un rapport d'activité annuel en matière de pharmacovigilance dont l'ANMV pourrait utilement s'inspirer. Par ailleurs, le CPVL produit à destination de son co-contractant, l'ANSES-ANMV, un compte rendu d'activité à la fois riche et clair, qui n'a donc pas son équivalent au niveau national.

### ***L'action et l'information des tutelles***

D'une manière générale, dans le paysage des agences sanitaires, les relations de celles-ci et des administrations centrales ne sont pas forcément clairement identifiées et la fonction de tutelle reste à construire.

L'information des tutelles sur l'activité de l'ANMV en matière de post-AMM se fait « au fil de l'eau » lors de leur participation aux commissions. C'est ainsi que leur présence dans les instances officielles leur permet de connaître l'action de l'Agence. Les tutelles ne disposent par ailleurs d'aucune synthèse du suivi post-AMM, qu'elles n'ont d'ailleurs pas demandée, si ce n'est le rapport annuel d'activité qui est destiné au public.

#### **2.3.3. Le contrôle par l'ANMV du système de pharmacovigilance des firmes pharmaceutiques**

L'Agence a une fonction de contrôle. Son département « Inspection et Contrôle » inspecte les établissements pharmaceutiques vétérinaires sur la base du référentiel « Bonnes pratiques de fabrication » (BPF). Lorsque ces établissements sont des exploitants d'AMM, donc responsables de pharmacovigilance, l'Agence vérifie notamment les points suivants : présence d'un responsable de pharmacovigilance et sa compétence, actualisation du système de pharmacovigilance de la firme, enregistrement et délai de transmission des effets indésirables graves...Lors de l'inspection d'un établissement titulaire d'AMM, les deux inspecteurs de l'ANMV consacrent chacun au contrôle du volet Pharmacovigilance de l'entreprise concernée une demi-journée. Une dizaine d'exploitants d'AMM sont contrôlés chaque année, ce qui correspond à une périodicité triennale.

#### **2.3.4. La participation de l'Agence à l'action de l'EMA en matière de pharmacovigilance**

L'Agence prend une part active à l'action de l'EMA en général, et en particulier par sa participation au Comité des médicaments vétérinaires, qui a d'ailleurs été présidé ces dernières années par Gérard MOULIN, adjoint au directeur de l'ANMV, et par sa participation au Groupe des chefs d'agences. Elle intervient sur les questions de pharmacovigilance à travers des groupes de travail spécialisés (cf.1.4.).

## **2.4. La commission consultative**

La commission consultative assure l'évaluation dans la régulation du médicament. En fait, l'Agence en tant que telle joue un rôle important dans la production des avis de la commission et on peut dire que, à ce stade, expertise interne et expertise externe sont entremêlées.

Une nouvelle commission vient d'être créée, la commission nationale du médicament vétérinaire (CNMV), qui résulte de la fusion des deux commissions, commission d'AMM vétérinaire (CAMMV) et commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire (CNPV).

---

54 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2011/03/WC500102583.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/03/WC500102583.pdf)

L'organisation et le fonctionnement des deux ex-commissions ne seront donc examinés que dans la mesure où ils ont un intérêt pour la nouvelle instance.

#### 2.4.1. Les deux ex-commissions

##### **La CNPV**

Le droit communautaire qui oblige les États à mettre en place un système de pharmacovigilance leur laisse le choix des moyens. Les États voisins de la France n'ont pas adossé leur système à une commission consultative. Leur pharmacovigilance repose en conséquence uniquement sur l'expertise de l'agence, expertise interne sans expertise externe.

La CNPV avait une composition hybride : membres de droit, membres nommés dont un représentant de l'industrie du médicament vétérinaire. La commission a tenu 35 réunions entre 2002 et 2010<sup>55</sup>. Elle a produit 31 rapports et avis<sup>56</sup>.

La commission avait un pouvoir d'initiative faible puisque l'ordre du jour était fixé par l'Agence. Elle n'avait aucune capacité d'auto saisine. Les thèmes des rapports étaient proposés par l'Agence et présentés en séance. Un rapporteur était désigné. Le rapport était ensuite présenté et discuté ; ce rapport s'appuyait sur un pré-rapport élaboré par le département Pharmacovigilance de l'agence. Un avis de la commission s'ensuivait. Le cycle de production d'un rapport et d'un avis pouvait s'étendre sur 18 mois à 2 ans puisque chaque étape intervenait au cours d'une séance, sans utilisation d'échanges Internet entre les séances, ce qui conduisait à une réactivité assez faible de la commission.

Les avis de la commission n'ont jamais conduit à une suspension ou à un retrait ; l'un a conclu à l'abrogation d'une suspension (concernant le MICOTIL, cf. ci-après), tous les autres ont recommandé des modifications du résumé des caractéristiques du produit (RCP) ou une information des vétérinaires et des utilisateurs. En termes quantitatifs, ces avis ont entraîné la modification de 27 RCP de médicament vétérinaire.

Les membres de la commission participaient également à la rédaction de « La lettre de la pharmacovigilance ».

##### **La CAMMV**

La CAMMV présentait une composition similaire à la CNPV, avec des membres communs et des membres propres à chaque commission. Elle produisait des avis sur les projets d'AMM relevant de la procédure nationale et des procédures communautaires où la France est État de référence. Sans analyser son fonctionnement, il convient de noter que la commission ne produisait pas d'avis formalisé pour chaque dossier d'AMM étudié : l'avis se retrouvait globalisé dans le compte rendu public de la commission. Ses avis sur les modifications d'AMM conduisant généralement à une modification de RCP pouvaient résulter des avis de la CNPV.

---

55 Nombre de réunions annuelles : en 2002, 6 ; en 2003, 4 ; en 2005, 5 ; en 2006, 4 ; en 2007, 4 ; en 2008, 2 ; en 2009, 4 ; en 2010, 2.

56 Cf. annexe 9 – liste des rapports et avis de la Commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire.

## 2.4.2. La commission nationale des médicaments vétérinaires (CNMV)

### ***Une commission nouvelle***

La commission nationale des médicaments vétérinaires (CNMV) a été créée en 2010<sup>57</sup> et sa première réunion s'est tenue le 21 avril 2011. La fusion des deux commissions s'est appuyée sur les recommandations d'une réflexion confiée par la directrice générale de l'AFSSA à M.TOUTAIN, président de la CAMMV. Le rapport, en date du 29 août 2007, constatait :

- la réduction d'activité de chacune des commissions. Pour la CAMMV, une réduction du nombre des dossiers examinés et de leur portée, en raison de la montée en puissance des AMM communautaires et de la prédominance des génériques dans la procédure nationale ; pour la CNPV, une réduction des thématiques abordées et du nombre de réunions,
- un besoin de coordination du pré-AMM et du post-AMM (les recommandations de la CNPV conduisant réglementairement à une demande d'avis de la CAMMV, seule compétente pour la modification de l'AMM),
- un ensemble d'experts communs aux deux commissions combiné à une attractivité affaiblie de ces instances.

Dans les motivations conduisant à la fusion des deux commissions, on note l'appauvrissement des thématiques traitées par la CNPV : « Il y avait de moins en moins de sujets », comme si son étiolement était inéluctable. Un tel propos, repris par d'autres acteurs de la commission, administratifs ou experts, ne semble pouvoir se justifier que par le manque de dynamisme de la commission combiné à celui de l'Agence sur la pharmacovigilance. Ainsi, des thématiques telles que les faibles informations concernant certaines espèces et productions, les résistances aux antibiotiques, les questions liées aux résidus, celles relevant de l'utilisation hors RCP, le manque d'efficacité des médicaments vétérinaires, auraient mérité une présentation et une discussion annuelle au sein de la seule instance nationale chargée du suivi post-AMM du médicament vétérinaire. **Pour la mission, il est clair qu'une commission de pharmacovigilance dynamisée aurait pu être viable.**

Les avantages du système avec deux commissions dont une consacrée à la pharmacovigilance sont en principe le recul et l'évaluation *ex post* dont bénéficie la commission chargée de la pharmacovigilance.

L'unicité de commission, au-delà de sa réalité actuelle sur laquelle il serait toujours possible de revenir, présente elle aussi des atouts : la périodicité mensuelle des réunions, une vision d'ensemble du pré et du post-AMM, l'examen de thématiques horizontales constituent des facteurs favorables au bon fonctionnement de cette nouvelle instance. Sur la périodicité des réunions, il convient de noter que, en 2010, se sont tenues 8 réunions de la CAMMV et 2 réunions de la CNPV. Il ne faudrait pas que, à l'avenir, le principe d'une périodicité mensuelle (10 réunions annuelles en général) entrave la réflexion et la dynamisation souhaitable à donner au suivi du post-AMM. Une périodicité plus importante sera sans doute nécessaire (la commission d'AMM de l'AFSSAPS a tenu en 2010 14 réunions). **Mais l'unicité de commission a une condition : qu'il n'y ait nulle subordination de la pharmacovigilance à l'AMM, au contraire.**

---

57 Décret n°2010-871 du 26 juillet 2010 (articles R. 5141-48 à 5141-54-3 du CSP)

La commission, dont l'ordre du jour relève toujours du directeur de l'ANMV<sup>58</sup>, peut désormais donner un avis « de sa propre initiative sur les questions d'ordre scientifique en lien avec l'évaluation et la mise sur le marché des médicaments vétérinaires » (4° de l'article R.5141-48 du CSP<sup>59</sup>) ce qui correspond à un pouvoir d'auto saisine et représente une novation bienvenue par rapport aux commissions précédentes. Cependant, cette formulation offre plusieurs interprétations ; une lecture stricte pourrait exclure certains aspects du post-AMM et notamment les questions transversales.

Sa composition reflète celle des deux commissions dont elle est issue. Elle rassemble :

- des membres de droit, notamment les deux tutelles (DGAI et DGS) et le directeur général de l'ANSES,
- des membres désignés par les deux tutelles, en raison de leur compétence ou de leur appartenance (c'est le cas du pharmacien proposé par l'Académie nationale de pharmacie),
- deux représentants du Syndicat de l'industrie du médicament vétérinaire et réactif (SIMV) et un représentant des associations de consommateurs agréées. Ces trois personnes n'ont pas droit de vote, limitation qui paraît n'avoir que peu d'effet dans une instance où les avis sont rendus sur un mode consensuel.

Comme toute instance d'évaluation de sécurité sanitaire, la commission doit produire des avis dont la qualité est garantie par le respect de conditions d'indépendance, de transparence, de rigueur et de compétence.

### ***Un rôle scientifique pour une commission hybride***

La directive n°2001/82, texte pivot du droit du médicament vétérinaire, fonde les décisions sur des avis scientifiques. Une commission de type hybride, mi-scientifique, mi-administrative (y figurent ainsi des personnes pouvant ne disposer d'aucune réelle compétence scientifique), peut-elle rendre des avis scientifiques ? Ou plus exactement quelle est la plus-value dans la production d'un avis scientifique des membres de la commission qui y sont désignés pour d'autres raisons que leur compétence scientifique ?

L'ANSES peut éclairer cette question puisqu'elle est dotée de comités d'experts spécialisés (CES), qui regroupent chacun une vingtaine de scientifiques, sur une thématique déterminée, et avec un mode de fonctionnement procédurisé. Les avis des CES sont strictement scientifiques et n'intègrent pas de composante socio-économique comme peut le faire le Haut conseil des biotechnologies, au travers, d'ailleurs, de deux comités spécialisés, pour les avis relatifs aux autorisations de dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés.

La compétence des membres de la CNMV désignés justement en raison de leurs connaissances scientifiques est encadrée par les modalités de recrutement mises en place par l'ANMV-ANSES : un appel à candidature a été lancé le 16 septembre 2010 sur le site de l'Agence avec tous les documents et conditions permettant de renseigner les candidats sur les modalités du recrutement. Puis un comité de sélection a examiné les candidatures et proposé une liste de membres à l'Agence en vue de leur désignation par les tutelles (cf. ci-après « L'attractivité de la commission »).

---

58 Même si le projet de règlement intérieur de la CNMV précise que l'ordre du jour est établi « en lien avec le président » de la commission (article 3bis du projet).

59 Disposition issue du décret du 26 juillet 2010.

## ***Une indépendance à garantir***

L'indépendance de la commission s'analyse collectivement à travers la présence de certaines entités : celle de l'industrie du médicament vétérinaire, mais également celle de la direction de l'Agence. Elle intéresse aussi individuellement chacun de ses membres à travers sa déclaration publique d'intérêts (DPI).

**L'indépendance s'analyse d'abord collectivement à partir de la composition de la commission.** Un des principes majeurs de la régulation sanitaire est l'indépendance du système de régulation vis-à-vis des intérêts autres que l'intérêt général. La question se pose de façon aigüe avec la présence de membres dont les intérêts sont autres. C'est le cas des représentants de l'industrie du médicament, qui, quelle que soit leur compétence, ont un mandat à défendre, celui des intérêts qu'ils représentent. Les témoignages, pour ce qui concerne la CNPV, à la fois reconnaissent la compétence de cette représentation de l'industrie du médicament vétérinaire mais rappellent un positionnement assez général tendant à minorer et à lisser toute recommandation un peu trop affirmée. Toutefois, pour certains de nos interlocuteurs, cette présence n'avait pas pour effet d'altérer la qualité des débats. Par ailleurs, la représentation des consommateurs est très difficile à assurer, compte tenu de la faiblesse de leurs associations sur ces sujets.

Le directeur de l'Agence, ou son représentant, est membre de la commission, et sans doute pas le moindre. S'il est tout à fait compréhensible que l'Agence présente le dossier d'AMM et propose son évaluation à l'avis de la commission (l'expertise interne rejoint alors l'expertise externe), la présence de son directeur dans la commission le fait participer, à un degré supplémentaire, à la formation de l'avis sur lequel est fondée la décision qu'il va prendre ensuite. Ce double rôle du directeur de l'Agence – il contribue à l'avis sur la base duquel il prend sa décision - écorne le principe visant à distinguer l'évaluation et la décision ainsi que les responsabilités respectives. **Il serait sans doute préférable de rendre la commission plus autonome vis-à-vis de l'Agence** : il n'est pas possible que l'expertise interne n'apporte pas son appui à la commission, il est possible, en revanche, que son directeur n'y participe pas. C'est d'ailleurs bien cette distinction que les CES de l'ANSES mettent en œuvre en excluant l'organisme décisionnaire de leur composition et en limitant leur rôle à l'émission d'un avis scientifique.

**La notion d'indépendance, au travers de la prévention des conflits d'intérêts, intéresse également individuellement les membres experts de la commission.** Elle s'appuie sur la déclaration publique d'intérêt (DPI) rendue obligatoire par l'article L.1313-10 du CSP, DPI qui concerne également les agents de l'ANMV assurant l'expertise interne.

Les membres de la commission remplissent une DPI « mentionnant leurs liens, directs ou indirects, avec les entreprises ou établissements dont les produits ou prestations entrent dans son champ de compétence [de l'Agence], ainsi qu'avec les sociétés ou organismes de conseil intervenant dans ces secteurs. »

La DPI<sup>60</sup> se décline en :

- intérêts financiers dans le capital d'une entreprise,

---

60 Formulaire de la DPI de l'ANSES <http://www.anses.fr/Documents/ANSES-Ft-DPIformulaire.pdf>

- activités exercées personnellement (prestations diverses, permanentes ou ponctuelles...),
- activités donnant lieu à un versement au budget d'une structure dont l'expert est responsable,
- lien autre, sans rémunération (par exemple, parent proche travaillant dans une entreprise du secteur).

Toutes les DPI sont consultables sur le site de l'ANSES<sup>61</sup>. La DPI est par la suite régulièrement actualisée à l'initiative de l'expert et au moins annuellement. La DPI, selon une règle propre à l'ANSES, porte sur les cinq dernières années. Ce qui signifie que toute activité exercée antérieurement n'a pas à être connue : c'est un défaut du système, puisque tout lien d'intérêt majeur antérieur à cette période est réputé n'avoir pas existé.

La mission a consulté les DPI des membres de la CNMV mais n'a pas procédé à leur analyse individuelle.

La DPI ne constitue qu'une étape dans la gestion des conflits d'intérêts potentiels puisque logiquement se pose ensuite la question incontournable de l'appréciation de la DPI.

La mise en place de la nouvelle CNMV a bien illustré cette problématique : un arrêté des deux ministres chargés de la santé et de l'agriculture en date du 22 décembre 2010 nommait les membres de la CNMV et son président, Pierre-Louis TOUTAIN<sup>62</sup>. Peu de temps après cette nomination, la revue « Que choisir » du 26 janvier 2011<sup>63</sup> souligne un élément de la DPI de M.TOUTAIN, à savoir que ce dernier est « l'époux d'un cadre important du groupe MERIAL » et que cela constitue, à son sens, un conflit d'intérêt incompatible avec la fonction de président de la CNMV. Le directeur général de l'ANSES écarte M.TOUTAIN et dans un nouvel arrêté en date 29 mars 2011 désigne M.FAROULT président de la commission. Hervé POULIQUEN, le vice-président désigné dans l'arrêté initial, se trouve également écarté de la vice-présidence ; il démissionne aussitôt de la commission.

Le fait responsable de la mise à l'écart de M.TOUTAIN figurait dans la DPI de ce dernier depuis décembre 2003. Il y a donc eu une modification des critères d'appréciation du conflit d'intérêts par l'ANSES (si ce n'est par les tutelles qui n'ont jamais émis d'observation sur cette question), dont on peut penser qu'elle est par sa soudaineté liée à l'affaire du MEDIATOR et à l'action de « Que choisir ».

**Cette affaire illustre le besoin de compléter au-delà de la DPI la gestion de la prévention des conflits d'intérêts des membres de la commission.** On a vu qu'un comité de sélection a été mis en place pour examiner les candidatures. Pour ce qui intéresse la prévention des conflits d'intérêts, l'examen porte sur la DPI. Or il n'existe jusqu'à maintenant aucune politique définie pour apprécier les éventuels conflits qui seraient perceptibles dans les DPI. D'où le « rétropédalage » sus-mentionné. Il paraît à la mission nécessaire :

- de distinguer les fonctions de président et de vice-président de celles des autres membres de la commission,

<sup>61</sup> <http://www.anses.fr/Documents/ANSES-Ft-MbCNMV.pdf>.

<sup>62</sup> Pierre-Louis TOUTAIN était président de la CAMMV.

<sup>63</sup> Cf. l'article en ligne de « Que choisir » « Conflit d'intérêts – Rétropédalage chez les vétérinaires ! » <http://www.quechoisir.org/layout/set/popin/sante-bien-etre/maladie-medecine/medicament/actualite-conflit-d-interets-retropedalage-chez-les-veterinaires>).

- de définir au sein des agences des règles générales d'interprétation des conflits d'intérêts identifiés par la DPI.

Sur le premier point, autant il est possible au cours d'un débat d'écarter les membres de la commission qui, par exemple, pourraient avoir un lien d'intérêt avec la firme dépositrice d'un dossier d'AMM, autant on ne peut pas adopter cette pratique avec le président et le vice-président. Ce qui signifie que le niveau d'exigence vis-à-vis de ces deux membres doit être particulièrement élevé et éliminer tout soupçon<sup>64</sup>.

Concernant le deuxième point, l'ANSES est en train d'élaborer une procédure « Prévention et gestion des risques de conflits d'intérêts » qui permettra à l'avenir d'aider le décideur dans le choix des membres de la commission ; cette procédure aidera également le président de la commission à décider de la participation ou non d'expert signalant un nouveau lien d'intérêt

Le facteur « conflit d'intérêts », au-delà de son impact sur la confiance dans le système de régulation, pénètre le contentieux juridique et se concrétise aujourd'hui par une jurisprudence stricte du Conseil d'État illustrée par des annulations d'autorisation<sup>65</sup> intéressant diverses réglementations. **Le traitement des DPI apparaît donc comme un sujet complexe et essentiel qui doit bénéficier d'une approche élargie et dont la direction de l'ANMV doit être déchargée : il doit relever, pour tous les membres de la CNMV, président, vice-président et experts, de la commission de déontologie et de prévention des conflits d'intérêts de l'ANSES récemment mise en place<sup>66</sup> et doit se traduire par un avis de cette commission, lors de chaque désignation.**

En tout état de cause, la décision des tutelles (sur proposition du directeur général de l'ANSES) consistant à se séparer du président de la commission, qu'elles avaient initialement désigné, a été pertinente au regard des nouvelles priorités en la matière, bien que désagréable pour l'intéressé, intéressé à l'égard duquel aucune critique particulière n'a été rapportée. On ne peut que s'étonner que ce conflit d'intérêts n'ait pas été perçu et traité plus tôt, à l'initiative de l'Agence et de ses tutelles, et non sous pression d'une action extérieure.

Il semble néanmoins que l'ANSES se situe au sein des agences sanitaires parmi celles qui ont appréhendé de façon la plus précoce et la plus approfondie la question de la gestion des conflits d'intérêts. C'est d'ailleurs ce que confirme le rapport de l'IGAS « L'expertise sanitaire » (avril 2011) auquel on renverra utilement pour tout approfondissement et comparaison des questions intéressant l'expertise sanitaire. Ce document est complété de cinq rapports thématiques<sup>67</sup>. Cette référence vaut également pour les sujets traités ci-dessous.

---

64 « Il [César] l'avait répudiée parce qu'il fallait que la femme de César fût non seulement nette de tout acte déshonnête, mais aussi de tout soupçon » (Plutarque – « Vie de Cicéron »).

65 arrêt Société Aquatrium en date du 11 février 2011 ( n°319828 )- Conseil d'État.

66 Arrêté du 11 mars 2011 (cf.<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023724657&dateTexte=&categorieLien=id>)

67 Titres des cinq rapports : Place de l'expertise dans le dispositif de sécurité sanitaire / Les saisines et le lancement de l'expertise sanitaire / L'indépendance des experts et de l'expertise sanitaire / Association des parties prenantes à l'expertise sanitaire / Les experts et la valorisation de l'expertise sanitaire.

D'autres facteurs interviennent dans l'indépendance de la commission : la qualité et la diversité de ses membres liées à son attractivité ; sa réelle transparence qui peut éviter l'exclusion d'experts utiles ; la rigueur de son fonctionnement.

### ***Une attractivité insuffisante***

L'attractivité de la commission est faible. Pour 18 membres à désigner, 26 personnes ont déposé leur candidature. Une des raisons probables en est le niveau d'exigence en matière de conflit d'intérêts. Une autre cause est certainement liée à ce qui est ressenti comme une insuffisance de rémunération pour la participation aux séances de la commission.

Le directeur général de l'ANSES en fixe le montant<sup>68</sup> qui est actuellement d'une vacation de 75€ par demi-journée de participation aux réunions. Ce montant ne permet pas à un non-salarié de participer à la commission, autrement que bénévolement. Il écarte ainsi de nombreuses candidatures de vétérinaires praticiens. Il ne motive pas non plus les autres catégories d'experts. Pour les enseignants-chercheurs, outre l'aspect financier, la non prise en compte de l'évaluation dans le parcours professionnel est un facteur de désaffection des instances d'expertise régulièrement dénoncé par toutes les réflexions portant sur l'expertise<sup>69</sup> et l'évaluation<sup>70</sup>

Sur la question de l'attractivité de l'expertise, essentielle à la qualité des avis de la commission et donc à celle des mesures qui en découlent, et d'autant plus sensible que, à la différence du médicament à usage humain, le vivier est faible au regard de la diversité des espèces animales, il existe des solutions : une rémunération équitable s'appuyant sur la diversité professionnelle et le mode de rémunération (salariés, non-salariés) des experts et la prise en compte de l'évaluation scientifique dans le parcours des scientifiques enseignants-chercheurs.

### ***Une transparence à améliorer***

La transparence de la CNPV semble avoir été similaire à celles des instances du médicament à usage humain et ne pas avoir bénéficié de la politique plus ouverte en la matière que l'ANSES a appliquée à ses CES.

Jusqu'à aujourd'hui, la transparence des deux commissions (CAMMV et CNPV) était très faible : les seuls documents accessibles étaient leurs comptes rendus publics qui se limitent à une énumération des sujets abordés et des avis rendus. L'article L.5141-5 du CSP prévoit pourtant que les comptes rendus des commissions concernant les médicaments contiennent le détail des débats et des explications de vote, y compris les opinions minoritaires. Cette obligation qui date de 2007 a été ignorée jusqu'à maintenant. L'obligation de confidentialité imposée aux débats de la CNPV (ex-article R.5141-99 du CSP), contraire à l'article législatif précité, a enfin disparu. Il est urgent que la transparence voulue par l'article L.5141-5 du CSP soit mise en application.

Une des conditions de l'indépendance de la régulation est sa transparence. C'est ainsi qu'une transparence aboutie du fonctionnement de la commission rendrait possible l'identification des éventuels conflits d'intérêts qui pourraient se manifester et permettrait, si

68 En vertu de l'article R.5141-54-3 du CSP.

69 Rapport « L'expertise sanitaire »-IGAS- avril 2011.

70 Rapport de la mission sur la refonte du système français de contrôle de l'efficacité et de la sécurité des médicaments – Bernard DEBRÉ et Philippe EVEN.

nécessaire, de ne pas exclure un expert au motif que sa DPI ne serait pas vierge de tous liens avec une firme. L'AFSSAPS l'a aujourd'hui bien compris en décidant de rendre publics tous les débats des commissions d'AMM et de pharmacovigilance (les verbatim et les vidéos des réunions sont désormais disponibles sur le site de l'AFSSAPS).

### ***La rigueur du fonctionnement de la commission***

La commission va disposer d'un règlement intérieur en cours d'adoption qui définit ses modes de fonctionnement et qui complète la prise en compte par l'ANSES de la norme NF X50-110 (Qualité en expertise). Le principe de la collégialité de l'expertise s'applique à la CNMV comme à tous les CES de l'ANSES. Le projet de règlement intérieur en précise l'esprit et les modalités et fait du président de séance le garant de ce principe. Ces règles élémentaires de procédure portent notamment sur la présentation des données de l'expertise, l'implication de chacun des membres de la commission et la prise en compte des avis minoritaires. L'application de l'ensemble de ces règles, comme d'autres à l'instar de la non-présence au débat d'un membre ayant un lien d'intérêts, est une condition de l'indépendance et de la qualité des avis produits.

## **2.5. Constats sur les résultats du suivi post-AMM**

Après les constats sur l'organisation et le fonctionnement du suivi du post-AMM, une appréciation de ses résultats, bien que délicate et non dénuée de risque, permet de résumer l'ensemble de notre analyse. Cette appréciation porte sur les capacités de détection et d'action de la pharmacovigilance. Elle nécessite en préambule le rappel de quelques différences entre les deux catégories de médicaments qui expliquent des niveaux d'exigences variables.

### **2.5.1. Des différences utiles à rappeler entre médicament vétérinaire et médicament à usage humain**

Le médicament vétérinaire n'a pas été le sujet de scandales sanitaires récents à l'image de ceux qui ont pu toucher le médicament à usage humain (hormone de croissance, VIOXX, MEDIATOR). Cette situation apparemment satisfaisante n'est pas due à un médicament vétérinaire et à une régulation plus performants et plus vertueux. Elle s'explique par quelques éléments<sup>71</sup> qu'il convient de rappeler :

- la vie d'un être humain ne peut se comparer à celle d'un animal, de même que les effets indésirables sur l'homme d'une part, sur les animaux d'autre part ;
- les dimensions des marchés des deux médicaments sont très différentes, celui du médicament vétérinaire représentant 3 % de celui du médicament à usage humain<sup>72</sup> ;

---

71 Pour certains de ces éléments, voir l'annexe 8 « Quelques éléments comparatifs utiles à l'appréciation du post-AMM et intéressant médicaments à usage humain, médicaments vétérinaires et produits phytopharmaceutiques ».

72 Le marché du médicament à usage humain en France s'élève à 34,9 milliards € en 2008 (source : Comptes nationaux de la santé). Celui du médicament vétérinaire est en 2009 de 1,1 milliard € (source : SIMV).

- le financement collectif du médicament à usage humain, et les dimensions de ce financement, font intervenir des exigences et des paramètres supplémentaires gérés par les pouvoirs publics nationaux : l'avis sur le service médical rendu (SMR) et celui sur l'amélioration du service médical rendu (ASMR)<sup>73</sup> viennent rajouter des conditions supplémentaires à une approche risque-bénéfice, condition de l'AMM, qui apparaît comme bienveillante au regard du SMR et de l'ASMR ;
- la tolérance aux effets indésirables du médicament vétérinaire est relativement plus importante, pour la raison essentielle exprimée plus haut. Cela se traduit par une acceptation à divers degrés : une inflammation au point d'injection, un certain taux d'aléa grave (choc anaphylactique), l'apparition à long terme de pathologie grave (progestagène - « pilule » - chez la chienne et la chatte entraînant tumeur mammaire et pyomètre de façon différée)... En fait, il existe un phénomène d'intégration de l'effet indésirable du médicament, par le vétérinaire si ce n'est par le détenteur de l'animal, une accoutumance qui normalise l'effet indésirable (certains évoqueraient la mithridatisation). Ce phénomène ne paraît pas admissible aujourd'hui avec le médicament à usage humain, en tout cas pour des effets graves ;
- l'essentiel des scandales sanitaires évoqués plus haut intéressent des traitements sur la longue durée. Ce sont les pathologies chroniques qui en sont l'objet (en terme d'exposition du patient à une molécule, un traitement sur la longue durée n'a rien à voir avec des pathologies aiguës entraînant une exposition très courte, quelques jours, à un médicament). Les traitements sur la longue durée ont une importance considérable en médecine humaine, qu'on ne retrouve pas chez l'animal, hormis les animaux de compagnie où les traitements permanents restent cependant relativement rares (à l'exception de ceux liés à la maîtrise de la reproduction). D'où là encore, une sensibilité modérée vis-à-vis d'une détection médiocre d'effets indésirables.

A l'inverse, on pourrait souligner que le médicament vétérinaire bénéficie d'une meilleure connaissance de son innocuité chez l'animal puisque l'on peut pratiquer des tests dits de tolérance, directement chez l'espèce cible, à savoir une administration de dose correspondant à une multiplication de la dose thérapeutique, qui peut alors rejoindre la dose toxique.

## 2.5.2. Les capacités de détection du suivi post-AMM

L'appréciation de l'efficacité de la pharmacovigilance et, plus généralement, du suivi post-AMM, s'exprime dans la capacité de détection des effets indésirables du médicament<sup>74</sup>.

La pharmacovigilance vétérinaire est capable de détecter des effets à la fois facilement imputables et graves, sur l'homme comme sur l'animal. La capacité de détection va naturellement diminuer avec la baisse de gravité et la difficulté de l'imputabilité. Sa capacité à détecter, dans des délais acceptables, des effets indésirables difficilement imputables, sera donc faible.

<sup>73</sup> Ces avis sont produits par la Haute Autorité de Santé (HAS) et s'ajoutent donc à ceux de l'AFSSAPS délivrés en vue de l'AMM. Ils sont destinés aux autorités chargés de l'inscription du médicament au remboursement et de la fixation du taux de remboursement.

<sup>74</sup> Annexe 10 Classement des médicaments vétérinaires en 2010 en fonction du nombre d'effets indésirables graves connus.

La pharmacovigilance vétérinaire est peu performante actuellement pour détecter une insuffisance d'efficacité du médicament ou des problèmes liés à l'utilisation de la "cascade". Elle n'est pas adaptée pour détecter les problèmes liés aux résidus, aux temps d'attente et aux effets sur l'environnement (cf. 2.1.2.). Ces derniers sujets sont pourtant d'une importance croissante pour la santé publique.

### 2.5.3. La capacité d'action dans le suivi post-AMM

Dans le suivi post-AMM, la capacité de détection se complète par la capacité d'action qui se traduit par les mesures prises par le gestionnaire de l'AMM sur la base des avis des commissions.

Ainsi que nous l'avons déjà évoqué, la CNPV a produit, entre 2003 et 2010, 31 avis. Ces avis, qui ne se sont traduits par aucun retrait ou suspension d'AMM, ont conduit après transmission et avis de la CAMMV à l'abrogation de la suspension de l'AMM d'un médicament (MICOTIL, cf. ci-après) et à la modification du RCP de 27 médicaments vétérinaires.

Les quatre exemples suivants illustrent les types d'action différents que le gestionnaire du médicament vétérinaire a pu conduire sur la base d'information apportée par le suivi post-AMM.

#### ***Cas de la perméthrine***

La perméthrine est un insecticide pour le chien administré par dépôt sur le pelage à l'aide d'une pipette. Ce médicament était utilisé chez le chat, par mésusage, et entraînait des effets indésirables graves (plusieurs centaines de cas répertoriés chaque année) dont un certain pourcentage de mortalité. Suite à l'avis du 18 mars 2003<sup>75</sup>, les RCP des médicaments contenant cette molécule ont été modifiés et l'étiquetage a été amélioré avec un logo indiquant clairement l'interdiction pour le chat. Le résultat est illustré par les données suivantes : en 2007, 205 cas graves dus à la perméthrine étaient encore répertoriés chez le chat, contre seulement 23 et 36 cas graves en 2009 et 2010.

#### ***Cas du MICOTIL***

L'affaire du MICOTIL illustre l'approche du régulateur en matière d'application de l'analyse risque-bénéfice.

MICOTIL (tilmicosine) est un antibiotique de la famille des macrolides destiné aux bovins (il existe également pour le porc). A la suite de deux décès d'éleveurs aux USA consécutifs à une auto-injection accidentelle, le directeur de l'ANMV suspend, en urgence, sans consultation de la commission, l'AMM en avril 2004. L'AMM est rétablie en août 2004 à la suite d'un avis de la CNPV, puis de la CAMMV qui recommandent l'abrogation de la suspension assortie de précautions d'emploi. Par la suite, l'administration par injection du MICOTIL est réservée aux seuls vétérinaires.

MICOTIL est donc un médicament très dangereux pour l'homme : une injection d'une dose très faible, quelques ml, peut le tuer. Ce produit, pour ses indications thérapeutiques, a des médicaments équivalents.

---

<sup>75</sup> Avis du 18 mars 2003 sur les mesures à prendre pour faire cesser les effets indésirables des spécialités antiparasitaires externes à base de perméthrine utilisées en « spot-on » chez les carnivores domestiques

Les régulateurs, européen et national, ont choisi de laisser sur le marché ce médicament à grand risque pour les vétérinaires réalisant l'injection et les éleveurs réalisant la contention alors que l'examen du rapport bénéfice-risque aurait pu conduire à retirer du marché le médicament vétérinaire sans doute le plus dangereux pour l'homme, médicament qui est par ailleurs aisément remplaçable.

### **La vaccination contre la FCO**

La France a fait face en 2007-2008 à deux épizooties, superposées<sup>76</sup>, de fièvre catarrhale ovine (FCO), l'une due à un virus de sérotype 1 en provenance d'Espagne, de type classique, l'autre due à un virus de type 8 en provenance vraisemblablement des Pays-Bas, atypique, envahissant également le nord de l'Europe, et touchant non seulement les ovins mais également les bovins.

Afin de maîtriser les deux épizooties, la vaccination est rendue obligatoire en juin 2008 pour le sérotype 8, puis à l'hiver 2008-2009 pour le sérotype 1. Elle se pratique à l'aide de vaccins qui vont bénéficier de la procédure d'autorisation temporaire d'utilisation ou ATU, procédure allégée par rapport à celle de l'AMM en raison de l'urgence et de la gravité de la maladie.

Comme toute vaccination obligatoire, la vaccination qui va intéresser tout le cheptel bovin et ovin peut générer des effets indésirables, vrais ou supposés, ainsi qu'une hostilité de divers éleveurs opposés au principe de l'obligation de vaccination.

Le système national de pharmacovigilance a été à cette occasion sur le devant de la scène. Comment s'est-il mobilisé ? La chronologie permet de distinguer les principaux événements :

- printemps 2008 premières vaccinations (sérotypes 1 et 8) et premières DEI (maximum en mai avec 80 DEI),
- été 2008 vaccination de masse (sérotype 8),
- novembre 2008 « Lettre de la pharmacovigilance vétérinaire » consacrée à la FCO - Ce numéro spécial (et dernière publication de La Lettre) est adressée à tous les vétérinaires. Il rappelle les modalités de la DEI,
- hiver-printemps 2009 vaccination de masse (sérotypes 1 et 8), maximum de DEI en mars-avril 2009 (250 en mars 2009),
- 23 mars 2009 note de service de la DGAI (pharmacovigilance et vaccination contre la FCO),
- octobre 2009 mise en ligne par l'ANMV d'un bilan 2008-2009 des effets indésirables des vaccins FCO, suivie d'un point presse en décembre,
- 22 décembre 2009 note de service de la DGAI (pharmacovigilance et vaccination contre la FCO) qui remplace la précédente,
- début 2010 mise en place de la télédéclaration sur le site de l'ANMV,
- 29 juin 2010 note de service de la DGAI (information relative à la responsabilité de l'État liée à la vaccination obligatoire contre la FCO).

Ce rappel de quelques dates repères des campagnes de vaccination contre la FCO entre 2008 et 2010 montre que l'Agence n'a pas été inactive sur le sujet<sup>77</sup> avec le numéro

<sup>76</sup> Superposées dans le temps et dans l'espace.

<sup>77</sup> A la suite des DEI, le RCP du ZULVAC 1 BOVIS a été modifié lors du renouvellement de l'ATU en décembre 2009 afin d'indiquer le risque de lésions nécrotiques, voire gangréneuses, au point d'injection « dans de très rares cas ».

spécial de « La lettre de pharmacovigilance » en novembre 2008 et la présentation un peu plus tard d'un bilan. On peut cependant émettre quelques observations : le retour aux vétérinaires déclarants n'a, semble-t-il, pas été opérant en 2008 et ensuite, quelquefois assez mal perçu par les intéressés quant à la forme, de même que la télédéclaration aurait sans doute pu être mise en place plus tôt. Mais d'une façon générale, la problématique des DEI et de la pharmacovigilance a été exacerbée par le fait que c'est sur la pharmacovigilance que reposait initialement la réparation des dommages dus aux vaccins. En effet, le ministère de l'agriculture précisait dans un premier temps<sup>78</sup> que la démonstration du lien de causalité entre vaccination et préjudice, à travers la DEI et la procédure d'imputation de la pharmacovigilance, conduirait à la réparation du préjudice par l'État, position qui dans un second temps<sup>79</sup> a été infirmée. Les délais de cette mise au point tardive n'ont pas été sans conséquence sur les crispations apparues parmi les éleveurs et vétérinaires concernés par ces accidents de vaccination. La pharmacovigilance a donc été utilisée à une fin à laquelle elle n'était pas destinée, ce qui n'a pas forcément contribué à sa promotion.

Après trois années de vaccination, une actualisation par l'ANMV du bilan de la pharmacovigilance de la vaccination FCO présenté en novembre 2009 serait souhaitable.

### ***Les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations***

Dans le contexte de la surveillance des résistances aux antibiotiques, l'usage des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations en médecine vétérinaire représente un cas d'école en matière de capacité d'action dans le cadre du suivi post-AMM.

L'usage de ces antibiotiques est l'objet d'une réflexion approfondie de la part de l'EMA<sup>80</sup>, dont l'intérêt est partagé par toutes les parties prenantes de la santé animale et de la santé publique.

La question peut se résumer de la façon suivante : faut-il laisser un usage large de ces molécules en médecine vétérinaire, alors que ceci constitue un facteur d'émergence de souches bactériennes résistantes à ces molécules par ailleurs utilisées en médecine humaine ?

La réponse de l'EMA et des autorités nationales du médicament vétérinaire semble privilégier, plutôt qu'une interdiction, l'introduction dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), et donc dans la notice destinée à l'utilisateur, de conseils de modération ou de non-utilisation dans tel ou tel cas.

Simultanément, les professionnels de la filière porc<sup>81</sup> en France viennent de décider un moratoire consistant à ne plus utiliser cette famille d'antibiotiques à partir du 1<sup>er</sup> mai 2011 dans les élevages de porcs, et cela pour une période de 2 ans.

On est donc surpris du caractère timoré des orientations des autorités régulatrices qui privilégient la disponibilité d'antibiotiques facteurs de risque, alors que simultanément une filière déclare pouvoir s'en passer. Une interdiction de ces molécules pour certaines espèces et indications serait sans doute la mesure appropriée<sup>82</sup>.

De manière générale, les autorités régulatrices restent confrontées à la difficulté de concilier réalités économiques et enjeux de santé publique.

---

78 notes de service de la DGAI du 23 mars et du 22 décembre 2009

79 note de service de la DGAI du 29 juin 2010

80 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500004307.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004307.pdf)

81 Coop de France, Fédération nationale porcine, INAPORC

82 Aux USA, la FDA a ainsi interdit l'usage des fluoroquinolones chez les volailles.

## **2.6. Conclusions sur les constats**

### **Sur la collecte d'informations**

*La collecte d'informations en provenance des utilisateurs du médicament vétérinaire est à la base du suivi post-AMM.*

*Elle s'appuie d'abord sur les vétérinaires praticiens. Ces cliniciens, à l'exception d'une minorité, ont mal saisi leur rôle et leur intérêt à signaler les effets indésirables et encore plus l'inefficacité des médicaments. La profession, qui n'a rien à envier dans ce domaine au secteur médical ou aux confrères des pays voisins, reste à mobiliser à l'aide d'un message rénové : la déclaration se place dans le prolongement de la prescription, elle est indispensable à l'optimisation de l'arsenal thérapeutique, elle est facile ; en contrepartie, elle implique un retour individuel et collectif au bénéfice de son auteur.*

*La collecte d'informations porte également sur les effets sur l'homme et fait intervenir le secteur médical. Les liens entre les deux systèmes mériteraient d'être renforcés.*

*L'industrie du médicament est bien entendu un bénéficiaire et un partenaire de premier plan de la collecte d'informations. Rappelons qu'avant la création du système national de pharmacovigilance, elle en était la seule destinataire, dans le cadre d'un système « privé » (éleveur-vétérinaire-industriel), où la réparation d'un préjudice était le principal moteur.*

### **Sur les autres thématiques du post-AMM**

*Le système national de pharmacovigilance est censé recueillir toutes les informations concernant l'usage de la « cascade » ou hors RCP, la problématique des LMR et temps d'attente, celle des effets sur l'environnement. Seulement, ce ne sont pas les déclarants des effets indésirables, hormis les questions liés à la « cascade », qui peuvent observer habituellement les signaux recherchés relevant de ces domaines. Ce sont d'autres partenaires, organismes de veille scientifique, qui pour certains sont implantés dans l'ANSES.*

*La surveillance des résistances aux antibiotiques représente aujourd'hui un enjeu majeur de la santé publique. Il intéresse particulièrement le domaine vétérinaire en raison de la quantité d'antibiotiques consommés par les animaux, particulièrement ceux des filières hors-sol, porcs et volailles. Le système national de pharmacovigilance n'intègre pas de façon explicite la surveillance des antibiorésistances dont les acteurs principaux sont les laboratoires qui détectent les résistances et qui en centralisent la connaissance. C'est ce qui distingue son périmètre de celui du post-AMM. Il convient donc de s'assurer de la passerelle nécessaire entre l'organisme qui centralise la connaissance en ce domaine et l'Agence, gestionnaire des AMM d'antibiotiques.*

*D'une manière générale, sur toutes ces thématiques, l'Agence doit être capable de démontrer sa maîtrise des circuits d'information entre les organismes détenteurs de la connaissance et elle-même.*

### **Sur le rôle exercé par l'Agence**

*L'ANSES-ANMV est le responsable du système national de pharmacovigilance vétérinaire. A la différence de son implication forte au niveau des instances de l'UE qui s'est traduite par une influence française notable dans la politique européenne du*

*médicament vétérinaire, la pharmacovigilance, bien que proclamée en 2005 "objectif prioritaire", n'a sans doute pas bénéficié d'un dynamisme équivalent.*

*Si l'on se fonde sur les moyens humains mis en oeuvre par l'ANMV pour la pharmacovigilance, on constate qu'ils sont aujourd'hui de 5,8 ETP à l'Agence et de 4,4 ETP au CPVL, soit 10,2 ETP. Une étude comparative des agences européennes présentaient en 2007 les chiffres suivants : 13 ETP pour les agences allemandes, 11 pour l'agence française, 8 pour la britannique.*

*Ces données sont à mettre en rapport avec le fait que la France est, au sein de l'UE, le premier marché de médicaments vétérinaires et le premier fournisseur de DEI. Il est reconnu par ailleurs par les firmes pharmaceutiques que les DEI y bénéficient d'une évaluation scientifique, contrairement aux autres pays où la gestion en est essentiellement statistique.*

*Au sein de l'ANMV, c'est le département Pharmacovigilance qui assure l'essentiel du suivi post-AMM, auquel sont associés le département chargé des AMM pour ce qui concerne les modifications des autorisations, et le département Inspection et Contrôle pour ce qui intéresse le suivi des établissements pharmaceutiques en matière de pharmacovigilance.*

*Expertise interne et expertise externe- la production de la commission- sont étroitement mêlées et se traduisent par la publication de 31 avis en matière de pharmacovigilance, entre 2003 et 2010, entraînant la modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP) de 27 médicaments vétérinaires.*

*Les principaux constats concernant le département Pharmacovigilance, outre la modestie de ses moyens, soulignent la nécessité pour une telle structure de dépasser les limites qu'impose un fonctionnement par trop administratif, notamment dans les relations communautaires, et de disposer de documents élémentaires d'organisation qui définissent les tâches et les postes, la procédure d'exploitation des effets indésirables... Ils portent sur l'inutilisation des outils de la pharmacovigilance active, telles les études pharmaco-épidémiologiques, indispensables pour dépasser une évaluation du risque fondée uniquement sur des déclarations spontanées. Ils dénoncent enfin en matière de communication deux manques : d'une part celui causé par l'interruption de la publication de "La lettre de la pharmacovigilance vétérinaire", instrument du retour d'information aux vétérinaires déclarants et d'autre part celui dû à l'absence d'un rapport annuel d'activité de la pharmacovigilance vétérinaire. La faiblesse de la communication reste un handicap majeur pour la mobilisation d'un réseau et témoigne à l'extérieur d'un degré de priorité insuffisant accordé à la pharmacovigilance.*

*Le CPVL, prestataire de l'Agence, pour ce qui concerne la réception et l'évaluation des DEI, constitue un atout pour le système national de pharmacovigilance, et paraît paradoxalement sous-utilisé par rapport aux compétences qui lui sont attribuées par la réglementation.*

### **Sur la commission consultative**

*La Commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire avait débuté son existence sur un rythme soutenu, en nombre de réunions comme en production d'avis, rythme qui ces dernières années s'est suffisamment ralenti pour motiver sa fusion avec la CAMMV.*

*Corsetée par une absence de pouvoir d'auto saisine, encadrée par la direction de l'Agence, son autonomie est restée faible. Elle n'a pas pu ou pas su s'emparer de sujets qui lui revenaient : usages hors RCP, résidus, résistance aux antibiotiques, efficacité du médicament... Ses avis sont marqués selon certains d'une timidité, voire d'une frilosité, à laquelle la présence dans la commission des représentants de l'industrie du médicament vétérinaire n'est pas forcément étrangère.*

*Les dispositions organisant la nouvelle CNMV corrigent à la marge certains des défauts dénoncés : une capacité d'auto saisine qui reste mesurée, une obligation de confidentialité qui est levée... Tout cela ne donne pas obligatoirement une commission compétente, indépendante, transparente, et dynamique concernant la pharmacovigilance.*

*L'indépendance de la commission se fonde sur la déclaration publique d'intérêts (DPI). Ce mode de prévention des conflits d'intérêts reste à parachever, comme l'a montré l'avatar récent de la nouvelle CNMV, par un mécanisme d'appréciation des DPI. L'ANSES, qui sur la question de la prévention des conflits d'intérêts, est plutôt en avance sur les autres agences sanitaires, dispose à cet effet de la commission de déontologie et de prévention des conflits d'intérêts. D'une manière générale, indépendance et transparence restent très liées, et tout développement de la transparence équilibrera les exigences en matière d'indépendance.*

*L'attractivité de la commission, comme celle de la plupart des instances de ce type, constitue un sujet de préoccupation, dont la résolution est une des conditions de la qualité des avis produits.*

### **Sur l'exercice des tutelles**

*A plusieurs reprises a été évoqué le manque d'implication des tutelles : il porte par exemple, sur la non-application de l'article L.5141-5 du CSP concernant la transparence des commissions, sur l'inexistence d'un compte rendu annuel d'activité de pharmacovigilance (autre qu'un document destiné au public), sur l'absence de réaction face à la suppression de « La lettre de la pharmacovigilance vétérinaire ». Sans mentionner l'absence d'interrogation sur d'éventuels conflits d'intérêts. De façon générale, une prise en compte active et construite semble s'être éloignée de la préoccupation des ministères de telle sorte que l'autorité politique se trouve à distance de la vie du médicament vétérinaire.*

### **Sur les résultats du suivi post-AMM**

*La pharmacovigilance vétérinaire permet de détecter actuellement des effets indésirables graves et facilement imputables. Sa capacité de détection s'affaiblit avec la diminution de la gravité et de l'imputabilité de l'effet indésirable. Elle est peu performante pour détecter une insuffisance d'efficacité du médicament, des problèmes liés à l'utilisation de la "cascade". Elle n'est pas adaptée pour détecter les problèmes liés aux résidus et temps d'attente et aux effets sur l'environnement.*

*L'action du régulateur qui fait suite à l'information est fondée sur le rapport bénéfice-risque. L'affaire du MICOTIL illustre une approche de l'évaluateur (suivie systématiquement par le gestionnaire) qui privilégie les indications du RCP et les recommandations à l'utilisateur plutôt que l'interdiction d'un produit très dangereux pour l'homme.*

*A un autre niveau de risque pour la santé publique, collectif et non plus individuel, celui des résistances aux antibiotiques, on constate la même approche : l'évaluateur privilégie les recommandations à l'usager plutôt que l'interdiction.*

*Pour mémoire, on renverra à l'histoire des risques sanitaires qui montre que les grands scandales sanitaires et environnementaux de ces vingt dernières années dus à des produits (autres que des médicaments) avaient souvent pour genèse une régulation qui privilégiait, pour des produits connus comme très dangereux, la réglementation de l'usage à l'interdiction.*

\*

### 3. Les recommandations

Le suivi post-AMM est assuré par le régulateur du médicament, en l'occurrence l'ANSES-ANMV pour les médicaments vétérinaires. Loin d'être remise en cause, cette attribution sort renforcée des événements qui ont touché le médicament à usage humain ces dernières années et qui conduisent à une exigence d'efficacité élevée d'un système national de pharmacovigilance, sûr, indépendant et garant de l'intérêt général.

**Le médicament vétérinaire ne peut rester à l'écart d'un tel mouvement, et, tout en rappelant les différences entre les deux catégories de médicaments, celle destinée à l'homme et celle destinée aux animaux (cf. précédemment le 2.5.1.), il est légitime d'attendre du suivi post-AMM du médicament vétérinaire un niveau de performance qui dépasse la simple détection d'effet indésirable grave et facilement imputable.**

Le système national de pharmacovigilance du médicament vétérinaire est récent ; il a en effet moins de dix années d'existence.

**Pour la mission, son architecture et ses thématiques n'ont pas à être remises en cause : les recommandations ci-dessous ont pour objectif essentiel de donner une impulsion nouvelle à la mobilisation du système.**

Ces recommandations s'adressent aux tutelles et à l'ANSES-ANMV.

Elles prennent en compte les spécificités du médicament vétérinaire par comparaison au médicament à usage humain : problématiques des résidus dans l'aliment, de la disponibilité du médicament vétérinaire pour des espèces et indications mineures, de l'usage "hors RCP".

Outre les recommandations pratiques et précises qui suivent, la mission souhaite appeler l'attention sur les points suivants :

- les tutelles (ministères chargés de la santé et de l'agriculture) devraient manifester à l'égard du suivi post-AMM et des modalités mises en œuvre par l'Agence à cet effet une exigence et une réactivité qui reflèteraient mieux l'intérêt qu'elles portent à la santé publique et à la santé animale.
- la localisation de l'ANSES-ANMV à Javené (Ille-et-Vilaine) constitue un handicap pour une agence de ce type. Il est utile de réfléchir à une autre implantation.
- la problématique des résidus dans les denrées et dans l'environnement (sol, eau) est une préoccupation émergente forte dont les pouvoirs publics, et notamment le ministre chargé de l'agriculture, doivent s'emparer :
  - sur les résidus dans les denrées, en poursuivant les travaux engagés,
  - sur les résidus dans l'environnement, en s'associant aux actions du Plan national sur les résidus de médicaments dans l'eau (PNRM) et en s'appropriant les recommandations du rapport « Médicament et environnement - La régulation du médicament vis-à-vis du risque environnemental » du Conseil général de l'environnement et du développement durable<sup>83</sup>.

---

83 [http://www.cgedd.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/007058-01\\_rapport\\_cle2ef48b.pdf](http://www.cgedd.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/007058-01_rapport_cle2ef48b.pdf)

Voir en particulier les recommandations 1, 2, 3, 8, 9, 12 et 13.

D'autres propositions, dans le cadre des diverses missions demandées par les pouvoirs publics autour du médicament à usage humain (cf. Introduction), vont intéresser la régulation du médicament dans son ensemble et interférer pour partie avec certaines des recommandations. Il conviendra alors de s'assurer que les caractéristiques du médicament vétérinaire sont prises en compte.

## **AXE I : Indépendance, transparence et compétence : des lignes-force pour la nouvelle commission des médicaments vétérinaires**

### **1. Assurer l'attractivité de la Commission nationale des médicaments vétérinaires (CNMV)**

L'attractivité de la CNMV est faible et il est essentiel pour la qualité de l'expertise de la renforcer.

Deux catégories de mesures sont à envisager, d'abord en matière d'indemnisation des experts, ensuite par la prise en compte des travaux d'évaluation et d'expertise dans le parcours professionnel.

Les cliniciens sont des membres particulièrement précieux de la Commission : ils sont les seuls à être en contact avec l'animal et à utiliser le médicament. Ces cliniciens sont essentiellement des non-salariés. Autant pour les membres salariés, la participation aux travaux n'est pas pénalisante financièrement, autant pour les non-salariés, elle entraîne un manque à gagner qui a pour conséquence une désaffection pour ce type d'instance. Il convient de souligner que les instances concernant la santé humaine ne connaissent pas ce phénomène car les cliniciens y sont principalement des hospitalo-universitaires. Il existe donc une problématique propre aux experts non-salariés, qui, sauf à se passer de leur compétence, justifie un traitement spécifique.

Ce qui signifie que, pour les non-salariés, cette indemnisation devrait être fixée au regard du manque à gagner. L'indemnisation des autres membres de la commission devrait être revalorisée<sup>84</sup> ; elle pourrait être du même ordre que celles versées aux membres des instances d'évaluation et d'expertise placées auprès des organes de l'Union européenne, soit de 300 à 400 € par journée de réunion. Une telle mesure relève du directeur général de l'ANSES, sous réserve de son financement.

La prise en compte des activités d'évaluation et d'expertise dans la carrière des enseignants-chercheurs constitue le second facteur permettant de favoriser l'attractivité de ce type d'instance. Cette proposition relève du niveau ministériel.

Ces deux types de recommandations se retrouvent dans les différentes réflexions intéressant l'expertise et l'évaluation<sup>85</sup> à l'exception de la problématique touchant la participation des non-salariés à laquelle elles n'ont pas été confrontées.

---

84 Elle est actuellement de 150 € par journée de réunion.

85 Rapport « L'expertise sanitaire »-IGAS- avril 2011 ; rapport de la mission sur la refonte du système français de contrôle de l'efficacité et de la sécurité des médicaments – Bernard DEBRÉ et Philippe EVEN.

## **2. Confier l'appréciation des déclarations publiques d'intérêts (DPI) au Comité de déontologie et de prévention des conflits d'intérêts de l'ANSES**

L'appréciation des DPI est un sujet complexe qui mérite une approche d'ensemble au sein de l'ANSES. Avec le comité de déontologie et de prévention des conflits d'intérêts, l'Agence dispose d'un organe qui non seulement établit en la matière les principes visant à prévenir les conflits d'intérêt, mais doit en assurer l'application par l'examen des DPI des membres de la CNMV au moment de leur désignation.

## **3. Assurer la transparence de la CNMV en rendant publics tous ses débats**

A l'image de ce que vient de mettre en place l'AFSSAPS, la transparence de l'activité de la CNMV doit être assurée en rendant publics tous ses débats (les verbatim et les vidéos des réunions sont alors disponibles sur le site de l'Agence), de même que tous les documents présentés en CNMV à l'exception de ceux couverts par des règles de confidentialité.

## **4. Renforcer l'indépendance de la CNMV au niveau de sa composition**

En plus des modalités de transparence et de l'appréciation des DPI de chacun de ses membres, l'indépendance de la CNMV repose sur plusieurs facteurs comme sa composition et ses règles de fonctionnement.

L'indépendance de la CNMV est fonction de sa composition. Nous avons vu que, pour chacun de ses membres pris individuellement, elle doit être assurée par l'appréciation des DPI selon la recommandation n°2. Collectivement, cette indépendance repose également sur la composition structurelle de la commission, c'est-à-dire sur les fonctions de ses membres au titre desquelles ils ont été choisis.

Dans la mesure où, si elle le désire, la commission peut entendre qui elle souhaite, et notamment les firmes pharmaceutiques ou leur représentation professionnelle, il ne nous paraît pas opportun que ces firmes soient représentées au sein de la CNMV à travers leur syndicat professionnel.

Une seconde étape dans le renforcement de l'indépendance serait de s'affranchir de la présence des membres de droit, et notamment de la représentation de la direction de l'Agence et des tutelles. Ceci reviendrait à avoir une commission composée uniquement d'experts (l'Agence resterait présente dans la commission seulement au titre de l'expertise interne, pour la présentation des dossiers d'AMM). Cette évolution, qui représenterait un changement significatif, correspondrait en fait au modèle des Comités d'experts spécialisés de l'ANSES. Elle pourrait dépendre des conclusions d'une évaluation prochaine du fonctionnement de la nouvelle CNMV qui vient de se réunir pour la première fois en avril dernier ; cette évaluation pourrait intervenir dans deux ans.

L'indépendance de la CNMV doit se fonder également sur une capacité d'autosaisine explicite et étendue à tous les sujets qu'elle considère comme opportuns ; à ce propos, le libellé de l'article R.5141-48 (4°) du CSP, sujet à interprétation et réducteur par rapport à cet objectif, est à revoir.

## **AXE II : Une Agence investie aussi sur les autres thématiques du suivi post-AMM**

### **5. Connaître les consommations de médicaments vétérinaires**

Comme le fait de façon exemplaire l'Agence en matière de consommation des antibiotiques, il convient de connaître les quantités commercialisées de certaines familles de médicaments vétérinaires, tels ceux présentant un intérêt pour la santé publique, l'environnement (antiparasitaires externes et internes, molécules à effet perturbateur endocrinien...).

### **6. Investir les thématiques autres que l'effet indésirable et assurer une relation structurante avec les acteurs pertinents**

On a vu que pour certaines thématiques, la modalité de remontée d'information sous la forme de la DEI prévue par le système de pharmacovigilance n'était pas pertinente compte tenu de la nature de ces effets et des capteurs concernés. Il convient donc que l'Agence pour chacune de ces thématiques, avec les structures concernées, organise selon des modalités à déterminer un véritable suivi post-AMM tout en bénéficiant de voies d'information efficaces et privilégiées.

- **Pour les effets indésirables sur l'homme** : par une circulation de l'information entre les bases de données BNCI (Base nationale des cas d'intoxications) et celle de l'ANMV. L'ANSES dispose d'un accès réservé<sup>86</sup> à la BNCI et peut procéder à toute requête<sup>87</sup>.
- **Pour les informations relatives à l'usage hors RCP des médicaments vétérinaires, par la création d'un observatoire** tenu par le département Pharmacovigilance de l'ANMV et bénéficiant des informations des réseaux sentinelles précités, des laboratoires de l'ANSES... Une généralisation de la demande d'information à tous les vétérinaires praticiens risquerait de conduire à des demandes d'interprétation de doctrine auxquelles l'ANMV ne pourrait répondre.
- **Pour les informations relatives aux limites maximales de résidus et au temps d'attente pour les aliments, par une transmission des informations pertinentes** entre le Laboratoire de Fougères, Laboratoire national de référence des résidus de médicaments dans les aliments, et l'ANMV.
- **Pour les informations relatives aux effets sur l'environnement dus aux médicaments vétérinaires, par l'institution d'une structure correspondante chargée de la veille scientifique**, par exemple au sein de l'ANSES<sup>88</sup> ou auprès d'un organisme expert extérieur.

---

86 Deux agents de la direction de l'évaluation des risques de l'ANSES disposent de l'accès réservé et sécurisé à la BNCI.

87 Un représentant du système national de toxicovigilance siège à la CNMV et un représentant de l'ANMV participe régulièrement aux travaux du système national de toxicovigilance.

88 L'ANSES joue un rôle important d'évaluateur du risque environnemental pour différentes catégories de substances.

**Pour ces quatre thématiques, l'Agence doit être capable de démontrer sa maîtrise des circuits d'information.** Les modes de circulation de l'information doivent s'appuyer sur une procédure écrite et éventuellement sur une convention. Les thématiques feront chacune l'objet d'une présentation annuelle formalisée en CNMV et seront présentées dans le rapport d'activité et de l'Agence.

Pour les effets sur l'environnement, l'implication de l'Agence doit se traduire par sa participation aux actions du Plan national sur les résidus de médicaments dans l'eau (PNRM) pour l'impact sur le milieu aquatique, et également à des thèmes de recherche relatifs aux effets des résidus de médicaments sur les sols.

#### **7. Investir la thématique de la résistance aux antibiotiques vétérinaires et assurer une relation structurante avec les acteurs pertinents**

Sur ce point majeur de santé publique, il importe que l'Agence dispose avec les laboratoires de l'ANSES responsables du suivi des résistances aux antibiotiques (ou un laboratoire au sein de l'ANSES tête de réseau) d'une voie d'information sûre qui démontre sa connaissance et sa réactivité. Chaque molécule d'antibiotique vétérinaire doit bénéficier d'un état actualisé des résistances connues.

**L'Agence sera capable de démontrer sa maîtrise des circuits d'information.** Les modes de circulation de l'information doivent s'appuyer sur une procédure écrite et éventuellement sur une convention. La thématique de la résistance aux antibiotiques fera l'objet d'une présentation annuelle formalisée en CNMV et sera présentée dans le rapport d'activité de l'Agence.

### **AXE III : Une dynamisation des remontées d'information du terrain vers l'Agence**

La mission a constaté que la remontée des déclarations d'effet indésirable demeurait en France notable et se poursuivait avec une certaine efficacité. Il n'en reste pas moins qu'un certain essoufflement est perceptible et que des mesures doivent être prises pour éviter que cette source majeure de la pharmacovigilance de base ne s'épuise.

#### **8. Mettre un terme à l'exception des productions porcine et aviaire en matière de suivi post-AMM**

Les filières d'élevage hors-sol combinent une grande sensibilité sanitaire à une fragilité médiatique certaine. C'est particulièrement le cas des productions "porcs" et "volailles", qui pratiquent une pharmacovigilance "privée", en cercle restreint (éleveurs, intégrateurs, vétérinaires et firme pharmaceutique productrice du médicament responsable d'un effet indésirable).

Ces filières ne peuvent et ne doivent pas rester à l'écart du système national de pharmacovigilance.

**La mobilisation des producteurs, des vétérinaires concernés, des laboratoires spécialisés de l'ANSES, des firmes pharmaceutiques pourrait s'articuler d'abord autour d'études pharmaco-épidémiologiques. Elle intéresserait ensuite des thématiques telles que l'efficacité du médicament, l'usage hors RCP, la généralisation des antibiotiques sous forme d'aliments médicamenteux et le suivi des résistances, les effets sur l'environnement...**

## **9. Rénover le message destiné au vétérinaire sur l'importance de la déclaration d'effet indésirable**

Le message destiné aux vétérinaires praticiens portant sur la DEI doit être rénové et souligner que la DEI :

- est la suite de l'acte de prescription et, en ce sens, valorise le responsable principal du médicament vétérinaire qu'est le clinicien prescripteur,
- est l'élément de base de la pharmacovigilance qui permet d'améliorer la connaissance du médicament et l'arsenal thérapeutique,
- est, par ses modalités, aisée à utiliser,
- bénéficie d'un retour individuel à des fins informatives et pédagogiques et d'un retour collectif sous la double forme de "La lettre de la pharmacovigilance" et du rapport annuel d'activité de l'agence.

## **10. Repenser les modalités de sensibilisation des vétérinaires à la DEI**

La formation initiale doit sensibiliser, de manière simple, les futurs vétérinaires à la pharmacovigilance avec, en complément indispensable, l'intégration de cette pratique dans l'enseignement clinique (un responsable clinicien Pharmacovigilance pourrait être désigné dans chaque école vétérinaire).

La formation continue renouvellera le message de la pharmacovigilance à l'occasion des stages de formation continue et périodique au mandat sanitaire.

## **11. Créer un réseau de vétérinaires sentinelles spécialisés en matière de pharmacovigilance.**

La surveillance active doit compléter les déclarations spontanées que sont les DEI. Elle s'appuiera sur des réseaux spécialisés de vétérinaires sentinelles qui, sous conduite de l'Agence et après avis de la CNMV, auront pour mission de participer à des études pharmaco-épidémiologiques ou de cibler pour un champ donné tout effet indésirable, grave et non grave, afin d'en objectiver l'occurrence. Un réseau de vétérinaires sentinelles, par type de production ou d'espèce ou par thématique, comprend 10 à 20 praticiens ou structures vétérinaires. Les praticiens sont volontaires et bénéficient d'une formation et d'une indemnisation.

### **AXE IV : La nécessaire professionnalisation de l'activité de pharmacovigilance au sein de l'ANMV**

## **12. Formaliser les fonctions et procédures principales du département de pharmacovigilance**

Le département doit disposer dans les meilleurs délais d'outils internes élémentaires tels que fiches de fonction et de poste, procédures de formation et modalités des suites à donner aux DEI, notamment en cas d'urgence.

Le guide des bonnes pratiques de pharmacovigilance vétérinaire prévu à l'article 5141-109 du CSP viendra compléter utilement ce dispositif interne : il permettra à tous les acteurs extérieurs d'avoir une vision claire et unifiée de la pharmacovigilance vétérinaire.

### **13. Valoriser et utiliser la veille scientifique relative aux effets indésirables et au manque d'efficacité des médicaments vétérinaires.**

Les articles scientifiques sur les effets indésirables et l'absence d'efficacité des médicaments vétérinaires constituent une source d'information fondamentale de la pharmacovigilance. Il convient que l'analyse de la veille scientifique soit régulièrement présentée en CNMV.

### **14. Mobiliser les outils de surveillance active et en particulier l'étude pharmaco-épidémiologique.**

La pharmacovigilance ne peut se satisfaire uniquement d'une surveillance dite passive fondée sur les DEI spontanées, insuffisante pour une évaluation du risque. La réalisation d'études pharmaco-épidémiologiques est emblématique de la volonté d'aller au-delà. Ces études s'appuieront sur les réseaux sentinelles. Elles permettront notamment d'objectiver certains effets, et, en particulier, ceux faisant l'objet d'avis de la CNMV.

### **15. Communiquer et rendre compte de l'action de l'ANMV en matière de suivi post-AMM**

L'ANSES-ANMV doit assurer deux publications essentielles :

- "la lettre de la pharmacovigilance vétérinaire"<sup>89</sup>, outil de base à destination des vétérinaires, et moyen de retour collectif aux déclarants (une version papier doit être adressée à chaque cabinet vétérinaire),
- le rapport annuel d'activité du suivi post-AMM, auquel est inclus un tableau des indicateurs-clés. Ce rapport peut s'inspirer utilement de ceux des homologues européens (EMA), britannique et allemand de l'Agence, et également de celui du CPVL.

Par ailleurs, l'Agence peut utiliser l'outil du communiqué de presse sans doute moins parcimonieusement<sup>90</sup>, en veillant par ailleurs à ne pas éparpiller les messages entre site de l'ANSES et site de l'ANSES-ANMV.

### **16. Valoriser les compétences du Centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon (CPVL) en l'associant plus étroitement au système national de pharmacovigilance**

Le CPVL, simple prestataire de l'Agence pour la réception et le traitement des DEI, bénéficie de la reconnaissance unanime de son professionnalisme. Il constitue un atout pour l'Agence qui doit sans doute mieux utiliser ses compétences (expertise, formation, information, méthodologie), comme le prévoit d'ailleurs le code de la santé publique.

\*

---

89 Sa publication a été interrompue malencontreusement en 2008.

90 Nous avons vu que seuls deux communiqués de presse en matière de pharmacovigilance ont été répertoriés.

La mise en œuvre de ces recommandations va impliquer des dépenses :

- celles dues au renforcement du département de pharmacovigilance de l'Agence évalué à au moins 6 ETP (3 cadres A, 3 cadres B ; soit un coût annuel de 300 k€),
- celles liées à la revalorisation des vacations des membres experts de la CNMV (soit un coût annuel de 60 k €),
- celles dues au financement des réseaux de vétérinaires sentinelles et à la mise en œuvre d'études pharmaco-épidémiologiques (soit un coût annuel estimé à 100 k€).

Les dépenses occasionnées par le renforcement du suivi du post-AMM ont vocation à compléter la connaissance que n'a pu apporter le pré-AMM. Elles contribuent à prévenir le risque sanitaire et les crises qui s'ensuivent sans qu'il paraisse utile de détailler ici cet argumentaire. Il apparaît logique qu'elles soient financées par les taxes portant sur les AMM et les établissements du médicament vétérinaire. Le financement des recommandations ci-dessus correspond à un surcoût de 8,3 % du montant des taxes 2009 qui s'élevaient à 5.500 k€.

Dans le calcul de ce surcoût n'ont pas été prises en compte les économies générées par la suppression d'une des deux commissions, résultat de la fusion de la CAMMV et de la CNPV ; ne sont pas non plus envisagés les transferts éventuels au sein de l'Agence rendus possibles par la diminution de la charge de travail concernant les AMM nationales et qui est une des principales motivations de la fusion des commissions. Il convient de rappeler également la suppression de la convention avec le CPV de l'Ouest en 2008 (montant de la convention en 2008 : 55 k€).

\*

Une évaluation de la prise en compte des recommandations du présent rapport devrait être conduite après un délai de deux ans.

\*

# Annexes

# Annexe 1 : lettre de mission de Bruno LE MAIRE, ministre de l'agriculture, de l'alimentation, de la pêche, de la ruralité et de l'aménagement du territoire, en date du 1<sup>er</sup> février 2011



MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE, DE L'ALIMENTATION, DE LA PÊCHE, DE LA RURALITÉ ET DE L'AMÉNAGEMENT DU TERRITOIRE

*Le Ministre*



Paris, le 01 FEV. 2011

Monsieur Jacques BRULHET  
Vice-Président du Conseil Général de  
l'Agriculture, de l'Alimentation  
et des Espaces Ruraux  
251 Rue de Vaugirard  
75732 PARIS Cedex 15

N/Réf : CI 618245

**Objet** : suivi "post-autorisation" des médicaments vétérinaires

Le suivi des médicaments vétérinaires après leur autorisation de mise sur le marché répond aux mêmes exigences que le médicament humain en termes de pharmacovigilance. Ce suivi est piloté par l'Agence nationale du médicament vétérinaire au sein de l'ANSES et a fait l'objet de travaux réguliers pour en améliorer la réactivité.

Le rapport de l'IGAS sur le MEDIATOR relève des imperfections dans le système de pharmacovigilance du médicament à usage humain. Cette situation nous amène naturellement à sécuriser le dispositif spécifique au médicament vétérinaire.

La pharmacovigilance du médicament vétérinaire repose sur le signalement, par les acteurs professionnels dont les laboratoires pharmaceutiques concernés et les vétérinaires prescripteurs, des effets indésirables des médicaments vétérinaires sur les animaux, les êtres humains et éventuellement sur l'environnement

Ces éléments sont transmis au département de pharmacovigilance de l'ANMV qui procède à leur analyse. Sauf procédure d'urgence, ses conclusions sont présentées pour avis à la Commission nationale du médicament vétérinaire, placée auprès de l'Agence, avant décision par sa direction.

Si le processus d'autorisation, de suspension ou de retrait des AMM relève bien de la responsabilité de l'ANSES, il revient à l'Etat, en tant que tutelle de l'Agence, de s'assurer que celle-ci a bien établi et mis en œuvre les procédures pertinentes et transparentes de nature à garantir l'indépendance et la qualité de ses décisions comme de s'assurer que le cadre réglementaire qui doit venir en appui de ce dispositif reste adapté.

.../...

78 rue de Varenne – 75349 PARIS 07 SP – Tél : 01 49 55 49 55

J'appelle tout particulièrement votre attention sur le fait que la Commission nationale des médicaments vétérinaires, créée par décret en 2010, résulte de la fusion de la Commission d'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires, d'une part, et de la Commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire, d'autre part. Cette fusion a été proposée par la direction de l'ANMV pour permettre une plus grande réactivité en cas de signalement.

Cette évolution importante devra être évaluée pour veiller à ce que soit garantie l'indépendance des experts dans l'exercice de leur double mission, ainsi amenés à se prononcer tantôt sur les demandes d'AMM, tantôt sur des bilans de pharmacovigilance.

C'est dans ce contexte que j'ai décidé de confier au CGAAER une mission d'évaluation de l'ensemble du dispositif de suivi post-autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires et d'analyser le rôle de chacun des acteurs depuis le signalement jusqu'à la décision.

Cette mission a pour objectif d'établir un état des lieux du dispositif en place et de proposer le cas échéant des recommandations de nature à en améliorer encore l'efficacité.

Je vous remercie de m'indiquer le nom des missionnaires que vous aurez désignés pour sa réalisation. Leur rapport devra me parvenir dans un délai de 3 mois.

*Tu cadolunak,*



Bruno LE MAIRE



### **Comité d'experts spécialisés « santé animale »**

- Bernard TOMA président
- Barbara DUFOUR vice-présidente

### **Commission nationale des médicaments vétérinaires, ex-Commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire, ex-Commission de l'AMM vétérinaire**

- Michel ALVINERIE
- Michel BAUSSIÉ
- Brigitte ENRIQUEZ
- Bertrand FAROULT
- Marc GOGNY (entretien téléphonique)
- Christophe HUGNET
- Jean-Pierre GANIERE
- Hervé POULIQUEN (entretien téléphonique)
- Jean-François ROUSSELOT
- Pierre-Louis TOUTAIN

### **Centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon**

- Florence BURONFOSSE-ROQUE directrice
- Xavier PINEAU directeur-adjoint

### **Institut national de veille sanitaire**

- Georges SALINES responsable du département santé environnement
- Frédéric DE BELS responsable de l'unité toxicovigilance et surveillance des intoxications

- participation de la mission le 17 mai 2011 au bureau du Comité de coordination de la toxicovigilance présidé par Robert GARNIER, responsable du Centre Anti-poison de Paris (Hôpital Fernand-Widal)

### **Firmes pharmaceutiques**

#### **Syndicat de l'industrie du médicaments vétérinaires et réactifs (SIMV)**

- Marie-Anne BARTHELEMY

#### **société CEVA**

- Cecilia TORRES responsable pharmacovigilance
- Damien REMMY directeur technique ruminants

#### **société INTERVET**

- Séverine Deschandelliers responsable pharmaceutique

#### **société MERIAL**

- Susanne HEIDEMANN responsable pharmacovigilance Europe/Asie,
- Jacques LECHENET directeur des affaires réglementaires, nouveaux projets biologiques

### **société PFIZER**

- Vanessa DABLIN responsable pharmacovigilance
- Françoise BLOND

### **société VETOQUINOL**

- Eldegard MOTSCHWILLER responsable pharmacovigilance

### **société VIRBAC**

- Laure GARDEY responsable de la pharmacovigilance
- Mary LEROUX directeur Assurance qualité Recherche et développement

- participation de la mission le 28 avril 2011 au groupe de travail des responsables "pharmacovigilances " des firmes pharmaceutiques du SIMV, sous la présidence de Jean-Louis HUNAUT, président du SIMV

## **Organisations professionnelles et personnalités qualifiées**

### **Assemblée permanente des chambres d'agriculture (APCA)**

- Daniel GREMILLET vice-président
- Christine MARLIN responsable du service élevage et agro-équipement

### **Fédération nationale des groupements de défense sanitaire (FNGDS)**

- Marc-Henri CASSAGNE directeur
- Anne TOURATIER

### **Syndicat national des vétérinaires d'exercice libéral**

- Claude ANDRILLON vice-président

### **Personnalités qualifiées**

- Philippe AMAR Coop de France
  - Jacqueline BASTIEN vétérinaire à Brassac-les-Mines (Puy-de-Dôme)
  - Emmanuel BÉNÉTEAU Terrena – Ancenis- 44150
  - Eric COLLIN vétérinaire à Ploeuc sur Lie (Côtes-d'Armor)
  - Patrick DEHAUMONT ancien directeur de l'ANMV
  - Eric VANDAELE consultant
- Samuel BOUCHER, Dominique FOURNIER, Corinne JAUREGUY, Bernadette LE NORMAND, Sophie PAUL, responsables de commissions techniques à la Société nationale des groupements techniques vétérinaires (SNGTV) ont bien voulu répondre à un questionnaire sur la pharmacovigilance vétérinaire.

\*

## Annexe 3 : glossaire des acronymes

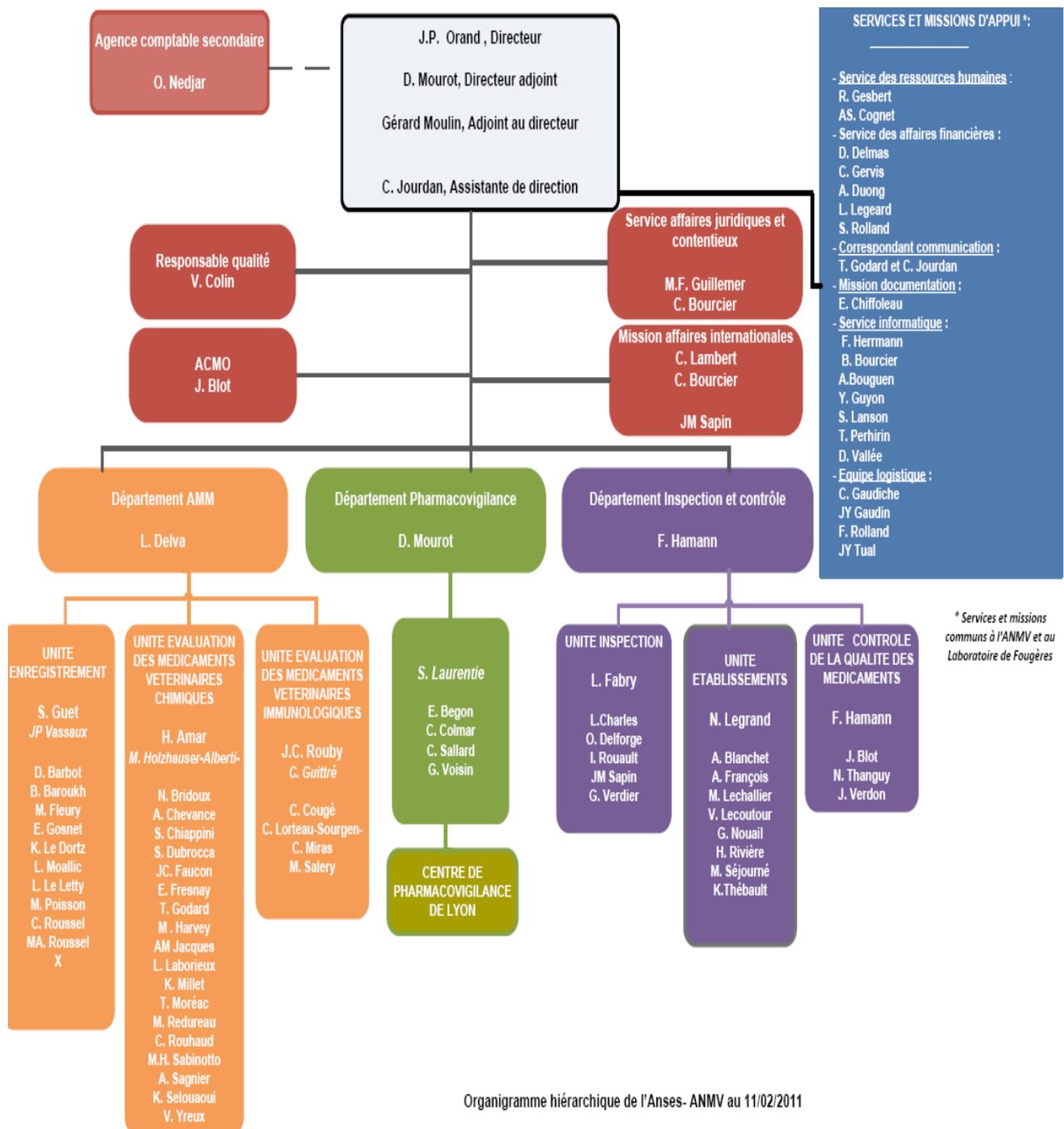
AFSSA	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AFSSET	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
AMM	autorisation de mise sur le marché
ANMV	Agence nationale du médicament vétérinaire
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
BNCI	base nationale des cas d'intoxication
BVL	<i>Bundesamt fuer Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit</i>
CAMMV	Commission d'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires
CAP	centre anti-poison
CES	comité d'experts spécialisés
CGAAER	Conseil général de l'agriculture, de l'alimentation et des espaces ruraux
CGEDD	Conseil général de l'environnement et du développement durable
CNPV	Commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire
CNMV	Commission nationale des médicaments vétérinaires
CPVL	centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon
CPVO	centre de pharmacovigilance vétérinaire de l'Ouest
CRP	centre régional de pharmacovigilance
CSP	code de la santé publique
CVMP	Comité des médicaments vétérinaires, <i>Committee for veterinary medicinal products</i>
DEFRA	<i>Department for Environment, Food and Rural Affairs</i> , ministère (britannique) de l'environnement, de l'alimentation et des affaires rurales
DGAI	direction générale de l'alimentation
DGS	direction générale de la santé
DEI	déclaration d'effet indésirable
DPI	déclaration publique d'intérêt
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i> , Autorité européenne de sécurité des aliments
EMA	<i>European medicines Agency</i> , Agence européenne des médicaments,
ETP	équivalent temps plein
FCO	fièvre catarrhale ovine
ENV	école nationale vétérinaire
GDS	groupement de défense sanitaire
HAS	Haute autorité de santé
IGAS	Inspection générale des affaires sociales
INVS	Institut national de veille sanitaire
LEEM	Les entreprises du médicament
LMR	limite maximale de résidu
PEI	<i>Paul-Ehrlich Institut</i>
PNRM	plan national sur les résidus de médicaments dans l'eau
SIMV	Syndicat de l'industrie du médicament vétérinaire et réactif
SMR	service médical rendu
SNGTV	Société nationale des groupements techniques vétérinaires
UE	Union européenne
VMD	<i>Veterinary Medicine Directorate</i>

# Annexe 4 : organigramme de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)

## Organigramme de l'ANSES (avril 2011)



# Annexe 5 : organigramme de l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANSES-ANMV)



Organigramme hiérarchique de l'Anses- ANMV au 11/02/2011

## Annexe 6 : chronologie des évènements intéressant le système national de pharmacovigilance vétérinaire

- 1993** directive n°93/40 du 14 juin 1993 concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux médicaments vétérinaires  
*introduit l'obligation de système national de pharmacovigilance*
- 1999** décret n°99-553 du 2 juillet 1999 relatif aux médicaments vétérinaires  
*Il crée dans le code de la santé publique les dispositions relatives à la pharmacovigilance (articles R.5146-41-2 à 5146-41-22, devenus articles R.5141-89 à 5141-112)*
- 2001** directive n°2001/82 du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires  
*élargit le champ de la pharmacovigilance*
- arrêté du 9 novembre 2001 fixant la composition de la commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire
- 2002** première réunion de la commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire en janvier
- 2003** décret n°2003-760 du 1<sup>er</sup> août 2003  
 *transpose les dispositions de la directive n°2001/82*
- 2005** publication du premier numéro de "La lettre de la pharmacovigilance vétérinaire" en octobre
- 2008** vaccination obligatoire contre la FCO
- publication des derniers numéros de "La lettre de pharmacovigilance vétérinaire" (le numéro 6 et le numéro spécial consacré à la FCO)
- 2010** décret n°2010-871 du 26 juillet 2010 instituant une commission nationale des médicaments vétérinaires
- dernière réunion de la commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire (la 33<sup>ème</sup>) en octobre
- 2011** rapport de l'IGAS sur le Mediator en janvier
- première réunion de la commission nationale des médicaments vétérinaires en avril

\*

## **Annexe 7 : éléments comparés sur les résidus dans les aliments et l'eau des médicaments vétérinaires et des produits phytopharmaceutiques**

Après l'AMM, l'utilisation des produits autorisés (médicaments vétérinaires et produits phytopharmaceutiques) confronte à la réalité ce que les études préalables à l'AMM modélisent sur des bases expérimentales et théoriques.

Sur un sujet aussi sensible que celui des résidus, différentes campagnes de mesures sont menées. Cette annexe présente des résultats d'analyses récemment publiés, concernant le domaine des aliments et celui de l'eau.

### **I - Dans les aliments**

#### **Une sensibilité européenne sur les antibiotiques et les hormones comme sur les produits phytopharmaceutiques**

A partir de l'enquête Eurobaromètre (1) de novembre 2010 auprès des citoyens, l'EFSA indique : « Aucune inquiétude [unique] largement répandue concernant les risques associés aux aliments n'a été mentionnée spontanément par une majorité de sondés – 19 % ont cité les produits chimiques, les produits phytopharmaceutiques et d'autres substances comme sources de préoccupations majeures, tandis qu'une personne sur dix a répondu qu'il n'existait aucun problème associé aux denrées alimentaires. Lorsqu'on leur a ensuite présenté une liste suggérant des problèmes possibles associés aux aliments, les sondés ont mentionné qu'ils étaient « très préoccupés » par les risques représentés par: les résidus chimiques de produits phytopharmaceutiques dans les fruits, les légumes et les céréales 31 % (en augmentation de 3 pour cent par rapport à 2005); les antibiotiques et les hormones dans les viandes 30 % (en augmentation de 3 pour cent par rapport à 2005) ».

Dans ce même sondage, lorsque l'on cumule les réponses des « très inquiets » et des « plutôt inquiets », le pourcentage de réponse s'élève entre 70 et 80 % pour les résidus de produits phytopharmaceutiques et ceux d'hormones ou d'antibiotiques avec 7 à 8 % de plus en France par rapport à la moyenne de l'UE.

#### **Dans les aliments, des non-conformités très faibles constatées**

Les contrôles de résidus dans les aliments sont prévus par des directives et règlements communautaires et réalisés par les États membres.

Selon les analyses réalisées et les résultats publiés, les dépassements de la Limite Maximale de Résidus (LMR) sont très faibles en Europe pour les produits phytopharmaceutiques et les médicaments vétérinaires. Toutefois, les ordres de grandeurs sont plus élevés pour les produits phytopharmaceutiques (2-3 % si l'on ne considère que les aliments produits dans l'UE)) que pour les médicaments (moins de 1 %).

Les différences biologiques entre médicaments vétérinaires et produits phytopharmaceutiques en termes de quantités utilisées, de modalités d'application et de dégradation dans le corps des animaux ou sur les plantes expliquent en grande part ce décalage dans les résidus constatés.

***Les principes de contrôle communautaires sont les mêmes pour les produits phytopharmaceutiques et les médicaments vétérinaires. Mais les méthodes et procédures sont adaptées aux produits et aux aliments et ne permettent pas de comparaisons simples entre produits phytopharmaceutiques et médicaments vétérinaires du fait du calcul des taux par groupes d'aliments et groupes de médicaments.***

### **Pour les produits phytopharmaceutiques, 96,5 % de conformité avec les aliments d'origine UE**

Le rapport annuel 2010 (2) de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a porté sur les résidus de produits phytopharmaceutiques observés dans l'UE pendant l'année 2008. Il indique que 96,5 % de plus de 70 000 échantillons analysés sont conformes aux LMR de produits phytopharmaceutiques autorisés dans les produits alimentaires dans l'UE (97,6 % pour les aliments produits dans l'UE).

### **Pour les médicaments vétérinaires, plus de 99 % de conformité dans les aliments d'origine UE**

En avril 2010 l'EFSA a publié un rapport technique (3) sur la présence de résidus de médicaments vétérinaires chez les animaux vivants et dans leurs produits dérivés. Sur 753.000 échantillons (ciblés ou non), moins de 2.000 (0,27 %) ont donné lieu à des résultats supérieurs aux limites légales. Les antibactériens représentaient la plus forte proportion de résultats non conformes (46 %), suivis des hormones (19 %), et des substances classifiées comme «autres médicaments vétérinaires», (18 %), y compris les sédatifs et les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, par exemple. La proportion la plus élevée de résultats non conformes a été relevée chez les porcs (39 %), suivis des vaches (31 %) et des volailles (17 %). Cependant, ces groupes d'animaux constituaient également le nombre le plus élevé d'échantillons prélevés.

Le dernier rapport de l'EFSA en mai 2011 portait sur les données 2009 (4). Au total, plus de 764.000 échantillons ont été pris en compte et, parmi ceux-ci 484.000 ciblés dans le cadre des obligations communautaires et 280.000 échantillons provenant de tests d'inhibition bactérienne fournis par l'Allemagne. Les méthodes d'analyse et les procédures se perfectionnant à chaque édition, les comparaisons d'une année sur l'autre sont délicates. Toutefois, l'ordre de grandeur de 0,32 % de non conformité sur les 484 000 échantillons ciblés est comparable à celui de 0,27 % sur les résultats de 2008.

Selon les substances et les produits, des taux de non-conformité proches de 0,5 ou 1 % peuvent être relevés. Par exemple pour les antibiotiques, 0,21 % des échantillons ciblés n'étaient pas conformes. Mais les cas de non-conformité les plus élevés pour des antibiotiques sont trouvés dans le miel (0,98 %), la viande de lapin (0,63 %) et l'aquaculture (0,48 %).

## **II - Dans l'eau**

### **Pour les produits phytopharmaceutiques un dispositif ancien et une forte pression d'analyse en eaux de surface et souterraines**

***L'analyse des produits phytopharmaceutiques dans les cours d'eau*** pour 2007 utilise les données obtenues de 2.023 stations, collectées auprès des agences de l'eau. En 2007, 453 produits phytopharmaceutiques différents ont été recherchés dans les cours

d'eau. 136 d'entre eux ont été analysés sur plus de la moitié des stations et 22 sur plus de 80 %. 164 stations, soit un peu plus de 9 %, ne présentent aucune quantification de pesticide en 2007. Une majorité de stations présente des concentrations totales en produits phytopharmaceutiques en moyenne annuelle inférieures à 0,5 µg/l.

Dix-sept stations présentent une moyenne annuelle supérieure à 5 µg/l.

Les quinze produits phytopharmaceutiques les plus quantifiés en 2007 sont tous des herbicides ou leurs dérivés : diuron, glyphosate, AMPA (métabolite aussi du glyphosate, aminotriazole, atrazine, métolachlore).

**Pour les eaux souterraines** en 2007, 497 produits phytopharmaceutiques différents ont été recherchés au moins une fois. 155 d'entre eux ont été recherchés sur plus de la moitié des points d'eau, et 45 d'entre eux sur plus de 80 % des stations.

Pour 41 % des stations, toutes les mesures en produits phytopharmaceutiques réalisées dans l'année 2007 ont été inférieures à la limite de quantification. Pour 22,2 % des points d'eau, les concentrations moyennes en produits phytopharmaceutiques sont non négligeables (entre 0,1 et 0,5 µg/l). Pour 70 points, soit 3,8 % des stations, les concentrations moyennes sont fortes, dépassant la norme de qualité de 0,5 µg/l et atteignant

5 µg/l, pour 2 d'entre eux.

### **Pour les médicaments vétérinaires un suivi dans l'environnement qui démarre**

Lorsque les molécules utilisées à des fins thérapeutiques ou de diagnostic (3000 principes actifs à usage humain et 300 à usage vétérinaire) ne sont pas totalement dégradées dans l'organisme de l'homme ou de l'animal, elles sont excrétées principalement dans les selles et les urines (sous leur forme initiale ou celle d'un ou plusieurs métabolites). Ces résidus de médicaments humains ou vétérinaires peuvent, après plusieurs étapes, être rejetés dans le milieu naturel.

Les réglementations européennes et française relatives à la qualité des eaux n'incluent pas aujourd'hui dans les paramètres de qualité des eaux le contrôle des résidus de médicaments dans les différents compartiments aquatiques.

### **Les résultats de la première campagne nationale en 2011 sur onze médicaments vétérinaires**

Après les suivis initiés par différentes agences de l'eau, la synthèse la plus récente est celle réalisée par l'ANSES ( Rapport sur la campagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine, 2011). Les indications ci-dessous sont issues de ce rapport.

La liste des molécules recherchées dans cette enquête est issue de travaux de hiérarchisation réalisés en 2008 par l'AFSSA à l'aide des critères de solubilité, d'effets biologiques et de quantités utilisées. Parmi la liste de 76 molécules prioritaires établie en 2008, 45 molécules ont pu être dosées avec des limites de quantification allant de 1 à 50 ng/L.

Sur ces 45 molécules, onze étaient à usage vétérinaire :

- antibiotiques : ampicilline, danoflaxine, lincomycine, sulfadimérazine, tylosine, florfenicol,
- antiparasitaires : dicyclanil, lévamisole, métrifonate, parconazole, clorsulon.

La campagne d'échantillonnage a couvert 24 % de la population consommatrice d'eau de distribution publique. 285 échantillons d'eaux brutes et 285 échantillons correspondants d'eaux traitées ont été analysés.

**La majorité des échantillons d'eaux traitées** ne contient aucune molécule quantifiable et aucune molécule n'a été retrouvée à des niveaux élevés. Les molécules vétérinaires ne sont pas ressorties nettement de ces analyses, à la différence de molécules « humaines » : époxycarbamazépine, carbamazépine, oxazépam et hydroxybuprofène.

**Pour les ressources en eau brute**, dans les 285 échantillons d'eau brute analysée, environ 35 % des eaux brutes superficielles et 70 % des eaux brutes souterraines ne renferment aucune molécule à des teneurs supérieures à la limite de quantification. 30 molécules ont été détectées au moins 1 fois dont 14 à des teneurs trop faibles pour pouvoir être mesurées. Les concentrations cumulées mesurées en eaux brutes sont sensiblement plus importantes en eaux brutes qu'en eaux traitées. Toutefois, la majorité des eaux présente une teneur cumulée en résidus médicamenteux inférieure à 25 ng/L.

Environ 1/3 des molécules identifiées lors de la phase de hiérarchisation n'a pu être accessible par la méthode multi-résidus mise en œuvre, ce qui limite la portée des résultats de même que le nombre limité de molécules.

1. TNS Opinion & Social. Eurobarometre spécial 234, Risques liés aux aliments. Décembre 2010. Sondage commandité par «l'Autorité européenne de sécurité des aliments». Bruxelles.
2. EFSA. 2008 Annual Report on Pesticide Residues according to Article 32 of Regulation (EC) No 396/2005. EFSA Journal 2010; 8(6):1646. [442 pp.].
3. EFSA. Report for 2008 on the results from the monitoring of veterinary medicinal product residues and other substances in food of animal origin in the Member States. EFSA Journal 2010; 8(4):1559 [55 pp.].
3. EFSA. Report for 2009 on the results from the monitoring of veterinary medicinal product residues and other substances in live animals and animal products. Supporting Publications 2011:158. [70pp.].

## Annexe 8 : quelques éléments comparatifs utiles à l'appréciation du post AMM médicaments à usage humain / médicaments vétérinaires / produits phytopharmaceutiques

	Médicaments à usage humain	Médicaments vétérinaires	Produits phytopharmaceutiques
<b>Espèces cibles</b>	Une seule : l'homme	Un nombre limité d'espèces animales de compagnie ou de production Possibilité par la « cascade » d'usage sur espèces mineures	Des centaines d'espèces végétales et des AMM par espèce ou groupes d'espèces voisines Usages orphelins pour espèces mineures nécessitant une procédure d'AMM adaptée
<b>Essais préalables à l'AMM pour détecter des effets indésirables</b>	Très contraints sur l'espèce humaine dans le respect de règles éthiques  Essentiel du dossier d'AMM sur efficacité et autres effets sur l'homme Prise en compte récente des effets environnementaux (2006)	Possibles sur les espèces animales cibles dans le cadre des contraintes du bien être animal  Essentiel du dossier AMM sur efficacité et autres effets sur l'espèce cible et effets sur chaîne alimentaire, pour les animaux de production Prise en compte récente des effets environnementaux (1999)	Possibles sur les bio-agresseurs cibles et les espèces non cibles  Essentiel du dossier d'AMM sur toxicité et écotoxicité
<b>Effets indésirables potentiels Homme et Environnement</b>	<b>Directs sur la santé humaine</b> Par destination, les médicaments agissent sur l'homme  <b>Risque pour celui qui administre</b> Négligeable sauf accidents injections	<b>Directs sur la santé humaine</b> Pas d'administration à l'homme  <b>Risque pour celui qui administre</b> Négligeable, mais risque d'accident renforcé lors des manipulations d'animaux (auto-injection) et exposition aux gros volumes de préparation d'aliments médicamenteux	<b>Directs sur la santé humaine</b> Pas d'administration à l'homme  <b>Risque pour celui qui applique</b> Elevé par risque d'exposition directe (inhalation, ingestion, transmission cutanée) lors de la préparation et de l'application

	<p><b>Risque pour le consommateur</b> Par transfert dans les eaux de consommation via l'environnement</p> <p><b>Risque pour l'environnement (faune, flore)</b> Par transfert dans les eaux (excréments et médicaments usagés)</p>	<p><b>Risque pour le consommateur</b> Par les résidus dans les denrées d'origine animale Par transfert dans les eaux de consommation via l'environnement</p> <p><b>Risque pour l'environnement (faune, flore)</b> Par transfert dans les sols et les eaux et sur arthropodes et autres espèces non-cibles par résidus dans les excréments</p>	<p><b>Risque pour le consommateur</b> Par les résidus dans les denrées d'origine végétale Par l'exposition aux dérives aériennes de traitement. Par transfert dans les eaux de consommation via l'environnement</p> <p><b>Risque pour l'environnement (faune, flore)</b> Par transfert dans les eaux et sur espèces non cibles atteintes par les traitements</p>
<b>Durée des traitements</b>	Traitements ponctuels Nombreux traitements de longue durée	Traitements ponctuels Pas de traitement de longue durée chez les animaux de production Administrations systématiques et répétées par lots de production (en élevages hors sol)	Rares traitements ponctuels Essentiel des traitements systématiques et répétés dans chaque campagne agricole
<b>Risque d'utilisation inappropriée</b>	Risque avéré	Risques liés aux traitements de précaution systématiques	Risques liés aux traitements de précaution systématiques
<b>Ministère en charge</b>	Santé	Santé et Agriculture	Agriculture avec avis Santé et Ecologie
<b>Evaluation / gestion</b>	<p>Pas de système communautaire sur les substances actives</p> <p>Un système d'autorisation pour les médicaments</p>	<p>Pas de système communautaire sur les substances actives</p> <p>Un système d'autorisation pour les médicaments</p>	<p>Système d'autorisation des substances actives au niveau communautaire</p> <p>Autorisation des produits commerciaux uniquement nationale, même si reconnaissance mutuelle en cours</p>

	Pour les procédures nationales, évaluation et délivrance de l'AMM au sein de l'AFSSAPS Pour les autorisations communautaires évaluation EMA et autorisation Commission	Pour les procédures nationales, évaluation et délivrance de l'AMM au sein de l'ANMV (service de l'ANSES) Pour les autorisations communautaires, évaluation EMA et autorisation Commission	Evaluation par ANSES et délivrance de l'AMM par le ministre chargé de l'agriculture
<b>Substances ou principes actifs</b>	Surtout médicaments chimiques et peu de vaccins  Quelques antiparasitaires communs avec médicaments vétérinaires et produits phytopharmaceutiques	Vaccins et médicaments chimiques Une part de substances communes aux médicaments humains (notamment antibiotiques et anti-inflammatoires) Une part de substances commune aux produits phytopharmaceutiques (antiparasitaires)	Produits chimiques à plus de 95% et agents de bio-contrôle (insectes, champignons, bactéries, ...) Pas d'antibiotiques autorisés en France contre les bactéries des plantes
<b>Obligations d'administration / application</b>	Ministère de la santé : certains vaccins	Ministère de l'agriculture pour maladies réputées légalement contagieuses : vaccins (FCO, ..... ) ; antiparasitaires (varron par ex.)	Ministère de l'agriculture Luttes obligatoires contre parasites : chrysomèles, cicadelles vectrices de la flavescence...
<b>Pharmacovigilance publique et effets indésirables post AMM</b>	Organisée et effective sur la base d'obligations communautaires	Organisée et effective sur la base d'obligations communautaires	Pas de dispositif communautaire identique à la pharmacovigilance Obligations dans le code rural et de la pêche de rapporter et évolution législative récente avec mise en œuvre concrète limitée en cours
<b>Expertise communautaire</b>	Agence européenne des médicaments (EMA)	Agence européenne des médicaments (EMA)	Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA)
<b>AMM</b>	AMM nationale ou communautaire, avec part prépondérante des AMM nationales et participation des autorités françaises aux décisions communautaires	AMM nationale ou communautaire, avec part très décroissante des AMM nationales et participation des autorités françaises aux décisions communautaires	AMM nationale et reconnaissance mutuelle pour produit avec substance active préalablement autorisée au niveau communautaire
<b>Résidus dans les aliments</b>	Sans objet	Contrôle des résidus dans les aliments encadré au niveaux communautaire et national et rendu public	Contrôle des résidus dans les aliments encadré au niveaux communautaire et national et rendu public

<b>Résidus dans l'eau</b>	Démarrage du suivi avec le Plan national sur les résidus de médicaments dans l'eau (PNRM)	Démarrage du suivi avec le Plan national sur les résidus de médicaments dans l'eau (PNRM). Difficulté à départager la source des médicaments humains ou vétérinaires  11 substances vétérinaires suivies en 2009, quelques centaines d'analyses Concentrations rencontrées de l'ordre du nanogramme ou de la dizaine de nanogrammes	Dispositif important en place depuis plusieurs années par large couverture de zones et substances (milliers d'analyses)  Concentrations rencontrées de l'ordre du microgramme et du 0,1 microgramme
<b>Politiques publiques et démarches collectives</b>	Information sur limitation des antibiotiques  Lever de gestion de la consommation par taux variables de remboursements	Objectif ministérielle de réduction de 25 % des antibiotiques en élevage Moratoire professionnel (filère porcs) sur antibiotiques céphalosporines	Principe de lutte intégrée en opposition aux traitements systématiques et plans nationaux de réduction des effets Liste de substances actives communautaires réduite des 2/3 au cours de la dernière décennie surtout sur base de toxicité et écotoxicité Poursuite de la révision des substances actives avec retrait envisagé des perturbateurs endocriniens Plan national d'action de réduction des effets des phytopharmaceutiques prévu par directive communautaire (en France, Ecophyto 2018 )
<b>Prix et financement</b>	Pour une large partie, prix fixés administrativement et financement assuré par la solidarité nationale	Prix fixés par le marché Financement par les propriétaires des animaux	Prix fixés par le marché Financement par les utilisateurs
<b>Marché et acheteurs</b>	Environ 35 milliards d'euros  Marché unique santé humaine	Environ 1,1 milliard d'euros  - Animaux de compagnie, - Eleveurs avec contraintes de compétitivité et coûts de production	Environ 2 milliards d'euros  Agriculteurs avec contraintes de compétitivité et coûts de production, particuliers et gestionnaires d'espaces collectifs

<b>Consommateurs / Utilisateurs</b>	Finaux atomisés	Propriétaires d'animaux de compagnie atomisés Éleveurs en situations variables, de totalement indépendants jusqu'à l'élevage industriel intégré. Organismes et représentants techniques ou économiques collectifs	Jardiniers amateurs atomisés Agriculteurs en situations variables : de totalement indépendants aux groupements de producteurs et cultures industrielles sous contrat. Organismes et représentants techniques ou économiques collectifs
<b>Prescription/conseil</b>	Pour l'essentiel médecins et part d'automédication  Contrôles ponctuel par les médecins conseils de l'assurance maladie  Possibilité de connaissance des consommations, prescriptions et état de santé des patients par l'informatique de l'assurance maladie	Pour l'essentiel vétérinaires (libéraux ou dans groupements de producteurs) et peu d'automédication (antiparasitaires pour animaux de compagnie)  Pour animaux de production, obligation d'enregistrement des traitements et des stockages et pression de contrôle de conformité réglementaire dans le cadre de la PAC  Connaissance de la consommation de médicaments limitée aux antibiotiques	Utilisation libre, mais certification de l'agriculteur (Certiphyto) et du conseil en cours Conseil individuel ou collectif (Bulletin de santé du végétal, chambres d'agriculture, coopératives, groupements de producteurs) Obligation d'enregistrement de traitements et pression de contrôle de conformité réglementaire dans le cadre de la PAC  Connaissance globale des consommations (NODU) par la redevance pour pollution diffuse et par les enquêtes (indice de fréquence des traitements=IFT)
<b>Commercialisation</b>	Monopole des pharmaciens	Monopole d'«ayants droits» (pharmaciens et vétérinaires) Très majoritairement par vétérinaires prescripteurs ; pour élevages hors-sol également par les groupements de producteurs ; part des pharmaciens faible  Part significative de la vente des médicaments dans le revenu des vétérinaires des animaux de production	Pas de monopole Vente par entreprises agréées possédant des vendeurs certifiés (coopératives ou négoce) et assurant souvent un conseil technique

<p><b>Modalités d'administration ou d'application</b></p>	<p>Administrations directes et individualisées dans (moins souvent sur) l'organisme humain</p> <p>Une part des administrations (injections) par le personnel médical ou paramédical</p>	<p>Administrations directes et individualisées dans (moins souvent sur) l'organisme animal, sauf aquaculture</p> <p>Une part des administrations (injections) par le vétérinaire</p> <p>Une part des administrations en élevage hors-sol sous forme d'aliments médicamenteux</p>	<p>Application sur le végétal et/ou sur le sol par l'intermédiaire de pulvérisations dans l'environnement (sauf traitements de semences) par l'agriculteur (obligation de certification en cours (Certiphyto))</p> <p>Pulvérisations très visibles sur de grandes surfaces en extérieur (sauf sous abri)</p>
<p><b>Devenir des substances et production de métabolites</b></p>	<p>Dégradation dans l'organisme <u>par le métabolisme</u> et rejet des molécules-mères et des métabolites</p> <p>Dans l'environnement, dégradation des molécules-mères et métabolites sous les effets des facteurs physiques, chimiques et biologiques des milieux environnementaux ( rayons UV,, température, pH, interaction avec autres substances, bactéries, etc.</p>	<p>Dégradation dans les organismes des animaux <u>par les métabolismes diversifiés</u> des différentes espèces, pas nécessairement identiques à l'humain et rejet des molécules-mères et des métabolites (délais d'attente réglementés pour lait ou abattage)</p> <p>Dans l'environnement, dégradation des molécules-mères et métabolites sous les effets des facteurs physiques, chimiques et biologiques des milieux environnementaux (rayons UV, température, pH, interaction avec autres substances, bactéries, etc.)</p>	<p>Très peu d'absorption dans les plantes (sauf rares produits systémiques avec dégradation faible/nulle dans la plante)</p> <p>Dégradation sur la plante et dans l'environnement <u>sans métabolisme actif</u> de la plante mais par effets des facteurs physiques, chimiques et biologiques des milieux environnementaux (rayons UV,I, température, pH, interaction avec autres substances, bactéries, etc.)</p> <p>(délais réglementés avant récolte et d'entrée dans les parcelles)</p>

## **Annexe 9 : liste des avis de la commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire**

- avis n°1 du 18 mars 2003 sur les mesures à prendre pour faire cesser les effets indésirables des spécialités antiparasitaires externes à base de perméthrine utilisées en « spot-on » chez les carnivores domestiques
- avis n°2 du 9 décembre 2003 sur les effets indésirables des médicaments vétérinaires à base d'acétate de mégestrol utilisés pour la prévention et l'interruption des chaleurs chez les carnivores domestiques
- avis n°3 du 9 octobre 2003 relatif aux effets indésirables des euthanasiques et à l'évaluation des mesures de précaution en vigueur
- avis n°4 du 15 juin 2004 sur les mesures à prendre pour prévenir les effets indésirables à la suite du traitement hors AMM des lapins avec des spécialités à base de fipronil
- avis n°5 du 15 juin 2004 sur les mesures à prendre d'une part pour améliorer la sécurité de l'utilisateur lors de l'administration de Micotil 300 et d'autre part pour limiter les effets indésirables chez les ruminants
- avis n°6 du 29 juin 2005 sur les mesures à prendre pour prévenir les effets indésirables survenant chez les ruminants après administration de médicaments vétérinaires à base de vitamine E -sélénium
- avis n°7 du 29 juin 2005 sur les mesures à prendre pour prévenir les effets indésirables survenant à la suite du traitement des équins par des médicaments vétérinaires à base de substances actives de la famille des mylbémeycines
- avis n°8 du 29 juin 2005 sur les mesures à prendre pour prévenir les effets indésirables survenant à la suite du traitement des équins par des médicaments vétérinaires à base de principes actifs de la famille des avermectines
- avis n°9 du 29 juin 2005 sur les mesures à prendre pour prévenir les effets indésirables liés à l'utilisation chez les carnivores contenant de la moxidectine et destinés à d'autres espèces
- avis n°10 du 29 juin 2005 sur les mesures à prendre pour prévenir les effets indésirables liés à l'utilisation chez les carnivores de médicaments vétérinaires à base de principes actifs de la famille des avermectines et destinés à d'autres espèces
- avis n°11 du 29 juin 2005 sur les mesures à prendre pour prévenir les effets indésirables du fipronil chez les carnivores
- avis n°12 du 6 juin 2005 sur les mesures à prendre pour prévenir les effets indésirables des médicaments vétérinaires à base d'acétate de mégestrol utilisés dans le traitement des dermatites miliaires chez le chat

- avis n°13 du 6 juin 2005 sur les mesures à prendre pour prévenir les effets indésirables après administration des suspensions intramammaires hors lactation chez les bovins
- avis n°14 du 6 décembre 2005 sur les mesures à prendre pour prévenir les effets indésirables consécutifs à l'utilisation de l'imidaclopride chez l'homme et les carnivores domestiques
- avis n°15 du 9 mars 2006 sur les mesures à prendre pour prévenir les effets indésirables après exposition aux colliers antiparasitaires à base d'amitraze
- avis n°16 du 13 juin 2006 sur les mesures à prendre pour prévenir les effets indésirables après exposition à l'imidocarbe
- avis n°17 du 13 juin 2006 sur les mesures à prendre pour prévenir les effets indésirables après exposition à une solution antiparasitaire à base d'amitraze destinée aux chiens
- avis n°18 du 13 juin 2006 sur les mesures à prendre pour prévenir les effets indésirables après exposition à une solution antiparasitaire à base d'amitraze destinée aux bovins, ovins, caprins et porcins
- avis n°19 du 13 juin 2006 sur les mesures à prendre pour prévenir les effets indésirables après exposition à une solution antiparasitaire à base de lindane destinée aux chiens et aux équins
- avis n°20 du 13 juin 2006 sur les mesures à prendre pour prévenir les effets indésirables après exposition aux colliers antiparasitaires à base de deltaméthrine
- avis n°21 du 22 mars 2007 sur les mesures à prendre pour prévenir les effets indésirables après exposition au métopropramide
- avis n°22 du 22 mars 2007 sur les mesures à prendre pour prévenir les effets indésirables chez les carnivores après exposition à l'association tilétamine-zolazepam au cours d'un protocole anesthésique
- avis n°23 du 22 mars 2007 sur les mesures à prendre pour prévenir les effets indésirables chez les carnivores après exposition à la médétomidine et la xylazine au cours d'un protocole anesthésique
- avis n°24 du 22 mars 2007 sur les mesures à prendre pour prévenir les effets indésirables chez les carnivores après exposition à la kétamine au cours d'un protocole anesthésique
- avis n°25 du 22 mars 2007 sur les mesures à prendre pour prévenir les effets indésirables après exposition à l'aglépristone
- avis n°26 du 16 octobre 2007 sur les mesures à prendre pour prévenir les effets indésirables après exposition au lopéramide

- avis n°27 du 4 décembre 2007 sur les mesures à prendre pour prévenir les effets indésirables chez les bovins après exposition à des vaccins de la gamme Rispoval contenant au moins une valence contre le virus respiratoire syncytial bovin
- avis n°28 du 4 décembre 2007 sur les mesures à prendre pour prévenir les effets indésirables chez les bovins après exposition au Bovilis Bovigrip
- avis n°30 du 11 mars 2008 sur les mesures à prendre pour prévenir les effets indésirables après administration d'IMAVERAL chez les carnivores domestiques
- avis n°31 du 23 septembre 2008 sur les mesures à prendre pour prévenir les effets indésirables après exposition au SEPVAPULMYL chez le chien
- avis n°32 du 23 septembre 2008 sur les mesures à prendre pour prévenir les effets indésirables après exposition à la deltaméthrine appliquée en pour-on

## Annexe 10 : classement des médicaments vétérinaires en 2010 en fonction du nombre d'effets indésirables graves connus (source : ANSES-ANMV)

- Cas graves reçus par l'ANMV et le CPVL en 2010

	Titulaire d'AMM	Nom du médicament	Nombre de cas	Nombre de cas avec mortalité	Incidence en %
1	Pfizer	PREGSURE BVD	73	63	0,020
2	Boehringer	METACAM	43	30	0,001
3	Bayer	ADVANTIX	29	14	0,001
4	Merial	EURICAN Chppi2	25	3	0,006
5	Merial	EURICAN Chppi2-L	19	6	0,002
6	Pfizer	TROCOXIL	22	16	0,20
7	Merial	IMALGENE	22	13	0,001
8	Novartis	MILBEMAX	21	13	0,0003
9	Bayer	PROFENDER	21	10	0,001
10	Merial	FRONTLINE	20	15	0,00001
11	Vétoquinol	TETAMOPHILE	16	9	0,054
12	Merial	EURICAN L	15	1	
13	Orion Corporation	DOMITOR	14	6	0,003
14	Vétoquinol	MARBOCYL	29	12	0,001
15	Virbac	ZOLETIL	19	9	0,002
16	Merial	EURICAN Chppi2-LR	13	3	0,003
17	Boehringer	STOP M	12	12	0,01
18	Virbac	FELIGEN CRP	12	11	0,002
19	Omega Pharma	DOG NET SPOT	12	10	0,0003
20	Intervet	BOVILIS BOVIGRIP	12	10	0,003
21	Intervet	CARBESIA	12	10	0,012
22	Pfizer	CONVENIA	12	8	0,016

- L'incidence est le rapport du nombre de cas graves connus au nombre d'animaux traités. Si le dénominateur est relativement bien connu (il est estimé à partir des chiffres de vente fournis par la firme), le numérateur l'est beaucoup moins puisqu'il correspond aux déclarations d'effets indésirables. L'incidence est donc un paramètre environné d'incertitude.
- Les effets indésirables des vaccins FCO sont exclus.