



ENSP

ÉCOLE NATIONALE DE
LA SANTÉ PUBLIQUE

RENNES

Pharmacien Inspecteur de Santé Publique

Promotion - 2003

**LA GESTION DES RISQUES SANITAIRES
INDUITS PAR LE MÉDICAMENT
VÉTÉRINAIRE :
PLACE DE LA TRAÇABILITÉ**

Christian LEFEUVRE

Christian LEFEUVRE - Mémoire de l'École Nationale de la Santé Publique – 2003

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| <u>INTRODUCTION</u> | 1 |
| <u>1- LE MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE : UN RISQUE POUR LA SANTÉ HUMAINE</u> | 3 |
| <u>1.1 LES RISQUES SANITAIRES</u> | 3 |
| <u>1.1.1 Les résidus médicamenteux</u> | 4 |
| <u>1.1.2 L'antibiorésistance</u> | 7 |
| <u>1.1.3 L'écotoxicité</u> | 8 |
| <u>1.2 LE DISPOSITIF JURIDIQUE ASSURANT LA PROTECTION DU CONSOMMATEUR</u> | 9 |
| <u>1.2.1 Au niveau communautaire</u> | 9 |
| <u>1.2.2 Au niveau national</u> | 11 |
| <u>1.3 L'APPLICATION DE LA RÉGLEMENTATION ACTUELLE</u> | 13 |
| <u>1.3.1 La distribution au détail du médicament vétérinaire</u> | 13 |
| <u>1.3.2 Les conséquences de ces dérives</u> | 14 |
| <u>1.3.3 Les raisons de ces dérives</u> | 15 |
| | |
| <u>2- LA GESTION DES RISQUES SANITAIRES : PLACE DE LA TRACABILITÉ</u> | 18 |
| <u>2.1 L'INTERET DE LA TRACABILITÉ</u> | 18 |
| <u>2.1.1 Le principe et les éléments d'un système de traçabilité</u> | 18 |
| <u>2.1.2 L'information</u> | 19 |
| <u>2.1.3 La sécurité sanitaire</u> | 20 |
| <u>2.2 LES MOYENS POUR LA METTRE EN ŒUVRE</u> | 21 |
| <u>2.2.1 Réglementaires</u> | 21 |
| <u>2.2.2 Techniques</u> | 23 |
| <u>2.2.3 Economiques</u> | 24 |
| <u>2.3 LE DISPOSITIF DE CONTRÔLE</u> | 25 |
| <u>2.3.1 Les agents compétents</u> | 25 |
| <u>2.3.2 Les champs d'intervention</u> | 26 |
| <u>2.3.3 Les outils nécessaires</u> | 26 |

| | | |
|--------------|--|----|
| <u>2.4</u> | <u>LES LIMITES ET LES OBSTACLES</u> | 27 |
| <u>2.5</u> | <u>LES OUTILS COMPLÉMENTAIRES :</u> | 28 |
| <u>2.5.1</u> | <u><i>L'élaboration de bonnes pratiques</i></u> | 28 |
| <u>2.5.2</u> | <u><i>La valorisation de la prescription</i></u> | 30 |
| | | |
| | <u>CONCLUSION</u> | 31 |
| | | |
| | <u>BIBLIOGRAPHIE</u> | 32 |
| | | |
| | <u>ENTRETIENS OBTENUS</u> | 34 |
| | | |
| | <u>LISTE DES ANNEXES</u> | 36 |

Liste des sigles utilisés

| | |
|---------|---|
| AFSSA | Agence française de sécurité sanitaire des aliments |
| AIEMV | Association interprofessionnelle pour l'étude du médicament vétérinaire |
| AMM | autorisation de mise sur le marché |
| ANMV | Agence nationale du médicament vétérinaire |
| APR | Association pour la pharmacie rurale |
| BPF | bonnes pratiques de fabrication |
| CC | Code de la consommation |
| CCRVD | Comité du Codex Alimentarius sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments |
| CEESA | Centre européen d'études pour la santé animale |
| COPERCI | Comité permanent de coordination des inspections du ministère de l'agriculture et de la pêche |
| CR | Code rural |
| CSP | Code de la santé publique |
| CVMP | Comité du médicament vétérinaire |
| DDSV | Direction départementale des services vétérinaires |
| DGAL | Direction générale de l'alimentation |
| DGCCRF | Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes |
| DGS | Direction générale de la santé |
| DRASS | Direction régionale des affaires sanitaires et sociales |
| EMA | Agence européenne d'évaluation des médicaments |
| ESB | encéphalopathie spongiforme bovine |
| IGAS | Inspection générale des affaires sociales |
| IRP | Inspection régionale de la pharmacie |
| LMR | limites maximales de résidus |
| OGM | organisme génétiquement modifié |
| OIE | Office international des épizooties |
| PSE | programme sanitaire d'élevage |
| SIMV | Syndicat de l'industrie du médicament vétérinaire |
| TGI | Tribunal de grande instance |
| UE | Union européenne |

INTRODUCTION

En France mais aussi dans tous les pays développés on constate aujourd'hui une augmentation de la perception des dangers potentiels liés aux aliments. Ce phénomène peut s'expliquer par les crises successives : OGM, ESB, poulets à la dioxine ...

A cette perte de repères de la qualité alimentaire traditionnelle s'ajoute un doute sur l'efficacité des contrôles exercés par les pouvoirs publics sur l'ensemble des acteurs de la chaîne : agriculteurs, industriels et commerçants. Et chaque fois que l'Etat prend des mesures nationales de grande ampleur : destruction massive d'animaux, interdiction et réglementations diverses, cette inquiétude se renforce.

En ce qui concerne les aliments d'origine animale, l'élevage intensif nécessite une utilisation importante de médicaments vétérinaires afin de pallier des erreurs zootechniques et améliorer la qualité hygiénique de ces aliments. Le médicament vétérinaire doit prévenir ou guérir les maladies animales, soulager les animaux malades sans nuire, ni à ces derniers par des effets indésirables, ni aux consommateurs par la présence de résidus médicamenteux dans les produits qui en sont issus. Ces résidus médicamenteux peuvent poser un problème de santé publique ; c'est le cas des antibiotiques, largement utilisés en médecine vétérinaire, et dont la responsabilité dans l'émergence de l'antibiorésistance est à l'étude.

Pour assurer la protection de la santé humaine, une série de dispositions réglementaires concernant en particulier l'établissement des limites maximales de résidus (LMR) a été prise, postérieurement à la loi du 29 mai 1975 relative à la pharmacie vétérinaire, au plan national et communautaire.

Cependant le rapport de la mission IGAS et COPERCI de mars 2002 sur la distribution au détail du médicament vétérinaire fait état de plusieurs dérives concernant la prescription, la distribution et l'usage des médicaments vétérinaires (16). La mauvaise application de la loi par les trois ayants droit (pharmaciens, vétérinaires, groupements d'éleveurs) pourrait avoir des conséquences sur la santé publique. En effet l'absence de prescriptions, le non-enregistrement de la délivrance, obligatoires pour les médicaments vétérinaires destinés aux animaux de rente, entraînent une surconsommation, un mauvais usage du médicament (non-respect des indications, du temps d'attente) et une insuffisante traçabilité. Ce manque de traçabilité ne permet pas un contrôle efficace de l'utilisation des médicaments vétérinaires

(avec ou sans prescription, automédication et sur médication, détournement des programmes sanitaires d'élevage) selon les conditions prévues par l'autorisation de mise sur le marché (AMM). De plus, cela rend difficile la pharmacovigilance, la surveillance de la qualité, le retrait d'un médicament du circuit de commercialisation.

Face à ce constat, quels sont les moyens à mettre en œuvre pour assurer la sécurité sanitaire du consommateur ? Faut-il renforcer l'application de la législation actuelle ou mettre en place d'autres moyens comme la traçabilité ?

Pour tenter de répondre à cette question, une recherche documentaire a été effectuée sur la législation du médicament vétérinaire, les risques pour la santé humaine liés à son usage, les systèmes de traçabilité. Des entretiens ont été réalisés pour recueillir l'opinion et les attentes en matière de traçabilité des différents acteurs du médicament vétérinaire, à savoir :

- l'administration centrale : Direction générale de la santé (DGS), Direction générale de l'alimentation (DGAL), Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) ;
- les services déconcentrés : Inspection régionale de la pharmacie (IRP), Direction départementale des services vétérinaires (DDSV) ;
- l'industrie : syndicat de l'industrie du médicament vétérinaire (SIMV), fabricants ;
- les distributeurs en gros ;
- les distributeurs au détail : Association des pharmaciens ruraux (APR), Ordre national des vétérinaires.

En ce qui concerne les éleveurs, il n'est pas paru intéressant de recueillir leurs opinions du fait de la grande diversité des pratiques selon les filières et la taille des exploitations. Cependant le rapport IGAS/COPERCI a été une source d'informations très intéressantes en raison du caractère récent (mars 2002) et étendu de la mission (point sur la distribution du médicament et examen des différents aspects permettant de juger de l'efficacité du système en termes de santé publique et de santé animale).

Dans une première partie, après avoir abordé les risques potentiels pour la santé humaine, le dispositif juridique mis en place et son application sur le terrain seront évalués. Puis dans une seconde partie, la place de la traçabilité comme moyen pour assurer la sécurité sanitaire sera examinée ainsi que les conditions nécessaires pour la mettre en œuvre.

1 - LE MEDICAMENT VETERINAIRE : UN RISQUE POUR LA SANTE HUMAINE

La santé humaine est indissociable de la santé et de la production animales (9). C'est pourquoi le médicament vétérinaire doit, tout en étant efficace et sans effet néfaste pour l'animal, garantir une parfaite innocuité pour le consommateur des denrées alimentaires issues des animaux traités, pour l'utilisateur du médicament et pour l'environnement.

1.1 LES RISQUES SANITAIRES

L'évaluation scientifique des risques sanitaires est réalisée par des comités d'experts spécialisés au sein de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) qui inclut l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV).

Le médicament vétérinaire peut présenter des dangers analogues à ceux qui sont inhérents aux médicaments à usage humain (intoxications accidentelles) mais aussi quelques particularités :

- Si les principes actifs sont parfois identiques, les concentrations peuvent être beaucoup plus fortes d'où des règles d'étiquetage particulières ;
- Certains médicaments vétérinaires peuvent faire l'objet d'un usage détourné à des fins de dopage chez l'homme (anabolisants), de toxicomanie (kétamine, tilétamine).
- Les professionnels (vétérinaires, éleveurs) mais aussi les particuliers possédant des animaux de compagnie peuvent être exposés lors de l'administration du produit (injection accidentelle le plus souvent).

Un cas d'effet indésirable grave chez l'homme lié à l'utilisation sur un chien d'une lotion antiparasitaire à base d'organo-phosphorés (dimpylate), ainsi qu'un autre cas suite à l'utilisation d'une solution antiparasitaire à base de fenvalerate, destinées à l'élimination des mouches, tiques et poux chez les bovins, ont été signalés (1, 3).

Mais le problème spécifique du médicament vétérinaire dont 59,8 %¹ est destiné aux animaux de rente, est celui des résidus.

¹ Source AIEMV 2002.

1.1.1 Les résidus médicamenteux

Dans les denrées alimentaires, on peut retrouver à l'état de traces, des résidus de médicaments vétérinaires mais aussi des résidus d'additifs alimentaires², des contaminants de l'environnement (4). Les résidus de médicaments vétérinaires sont les substances mères administrées et leurs métabolites, ainsi que les résidus d'éventuelles impuretés associées. Le consommateur risque donc d'absorber des substances provenant d'un traitement administré à l'animal et qui subsiste dans sa chair ou dans sa production (lait, œufs) à l'état de résidus susceptibles de présenter diverses toxicités à court ou long terme (18).

Pour protéger la santé du consommateur, des dispositions ont été prises pour fixer des limites maximales de résidus (LMR) et un temps d'attente.

- **Principes de fixation des LMR et du temps d'attente**

La fixation des LMR s'effectue en plusieurs étapes (selon des procédures décrites dans le Volume 8 des Règles applicables aux médicaments dans l'Union européenne) :

1- détermination expérimentale, chez des animaux de laboratoire, de la dose orale la plus élevée qui ne provoque aucun effet défavorable, chez l'espèce la plus sensible, pour chaque type de toxicité évaluée : c'est la dose sans effet (DSE) toxique ;

2- extrapolation à l'homme, par calcul, en appliquant à la DSE un facteur de sécurité (Fs) et en multipliant par le poids moyen d'un homme adulte, fixé par convention à 60 kg : on obtient la dose journalière acceptable (DJA) totale. La valeur de Fs est généralement de 100 mais peut aller jusqu'à 2000 (en cas d'effets irréversibles, carcinogènes ou tératogènes) ;

3- à partir d'une ration alimentaire quotidienne théorique maximale, la LMR est obtenue en divisant la fraction de la DJA totale affectée à un tissu, par la masse de ce tissu, supposée pouvoir être consommée quotidiennement.

Les LMR sont établies par type de denrées (muscle, gras, foie, rein, œuf, lait, miel) et par espèces destinataires (21).

Au niveau Communautaire, l'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA) , à partir des travaux et expertises du Comité des médicaments vétérinaires (CVMP), propose

² additifs incorporés dans l'alimentation animale dans un but prophylactique ou zootechnique (minéraux, vitamines, anticoccidiens, antibiotiques...).

des LMR pour chaque substance pharmacologiquement active entrant dans la composition des médicaments vétérinaires. En effet la législation européenne impose depuis le 1 janvier 2000, pour tous les médicaments, l'établissement de LMR, c'est ainsi que certains médicaments ont dû être retirés du marché en application de cette réglementation. Cela pose un problème de disponibilité des médicaments vétérinaires, en particulier pour les espèces mineures (volailles, lapins).

Au niveau international, le comité du Codex Alimentarius sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments (CCRVDVDF) permet une harmonisation sur la fixation des LMR. Le CCRVDVDF s'est accordé par exemple sur la liste des critères qui sont actuellement pris en compte pour l'établissement des LMR de médicaments vétérinaires : bonnes pratiques vétérinaires, bonnes pratiques de fabrication, faisabilité technique, changements substantiels dans la composition et les caractéristiques des aliments, concept ALARA (teneurs en résidus aussi faibles que possible), besoin de minimiser l'exposition aux résidus, estimation de la consommation en aliments, ingestion de résidus à partir d'autres sources que les aliments d'origine animale, impact des résidus sur les technologies alimentaires.

Après avoir fixé des LMR, il est possible, à partir des études pharmacocinétiques réalisées avec la formulation du médicament soumise à la demande d'AMM, de déterminer le temps d'attente. Le temps d'attente, défini à l'article L.5141-6 du CSP, est le délai à observer entre la dernière administration du médicament vétérinaire à l'animal dans les conditions normales d'emploi et l'obtention des denrées alimentaires provenant de cet animal, afin de garantir qu'elles ne contiennent pas de résidus en quantités supérieures aux limites maximales établies en application du règlement n° 90/2377/CEE. Le temps d'attente s'exprime différemment selon le type de denrées : jours, degré-jour, traites.

La fixation des temps d'attente est du ressort de l'autorité qui octroie l'AMM. Il peut donc y avoir des divergences d'appréciation selon les pays.

- **Les effets des résidus médicamenteux**

Si l'évaluation toxicologique des résidus est correcte, ces résidus ne pourront avoir un éventuel effet toxique que s'ils se retrouvent en concentration supérieure aux LMR. Cela peut se produire en cas de non respect du temps d'attente ou en cas d'utilisation non conforme à l'AMM du produit.

Selon la nature et la quantité des résidus, les effets défavorables potentiels peuvent être différents : effets toxiques, effets pharmacologiques (activité de type hormonale), effets

microbiologiques (perturbation de la microflore digestive de l'homme, inhibition des micro-organismes intervenant dans les procédés de transformation des denrées).

- Les résidus d'hormones stéroïdiennes et de substances ayant un effet anabolisant, autorisées en thérapeutique vétérinaire (17 α -oestradiol, testostérone, progestérone, trenbolone, zéranol) ou interdites (stilbènes, \hat{a} -agonistes) peuvent se retrouver dans l'assiette du consommateur.

Ces hormones sont totalement interdites dans l'Union européenne mais peuvent être utilisées dans certains pays tiers, en particulier aux Etats-Unis. C'est le cas du melengestrol acétate (MGA), utilisé en élevage pour éviter que les génisses n'entrent en chaleur (2). Cette situation réglementaire différente entre l'Europe et les pays tiers a entraîné un conflit au sein de l'Organisation mondiale du commerce. Il est reproché à l'Europe d'utiliser des arguments scientifiques contestables concernant la toxicité des hormones stéroïdiennes, comme une arme économique pour interdire l'importation de viandes bovines de pays tiers. Mais le comité scientifique de l'UE a émis un troisième avis en 2002, confirmant que l'utilisation d'hormones pour stimuler la croissance du bétail engendre un risque potentiel pour la santé des consommateurs.

Ces substances hormonales à effet œstrogène, androgène ou gestagène peuvent induire chez l'homme, en particulier chez les enfants pré pubères, des problèmes de fécondité, une augmentation du taux de certains cancers et, de façon générale, des effets génotoxiques, immunologiques, neurologiques (perturbation de la neurotransmission).

Cependant, les effets sont variables selon le type de molécules.

Le diétylstilbestrol (DES), par exemple, est une substance aux propriétés oestrogéniques puissantes, facile à fabriquer dont les résidus persistent longtemps dans les denrées ; il est génotoxique et provoque l'apparition de tumeurs (4). L'interdiction des composés de la famille des stilbènes (DES) à partir de 1989 a eu pour conséquence l'utilisation de \hat{a} -agonistes (clenbutérol). Mais le clenbutérol, molécule pharmacologiquement très active à très faible dose, peut aussi présenter un risque direct pour le consommateur. Des accidents chez les consommateurs de foie provenant d'animaux traités ont entraîné l'interdiction totale des \hat{a} -agonistes depuis 1996.

- Les antibiotiques, en particulier les pénicillines, peuvent être responsables de phénomènes allergiques, plus graves mais moins fréquents par rapport au phénomène d'antibiorésistance. Les résidus de benzylpénicilline peuvent provoquer, chez les individus préalablement sensibilisés, des réactions d'hypersensibilité (urticaire, œdème de Quinck) ou entraîner un effet sensibilisant, selon la nature et la quantité des résidus (4). En effet au point d'injection intramusculaire ou sous-cutané, il est possible de retrouver une quantité importante de

résidus de benzylpénicilline à longue action, se pose alors la question de savoir comment considérer le site d'injection, comme un muscle normal (susceptible d'être consommé fréquemment) ou comme un risque lié à une forte exposition unique (en fixant une dose de référence aiguë) (20).

- D'autres molécules comme les tranquillisants, les anesthésiques, les anti-inflammatoires, les antalgiques peuvent être retrouvées dans les denrées d'origine animale et par conséquent provoquer des effets indésirables chez l'homme. Les antiparasitaires, très utilisés en médecine vétérinaire, pourraient entraîner des phénomènes de résistance mais moins fréquents par rapport aux antibiotiques (17).

1.1.2 L'antibiorésistance

Si le marché du médicament vétérinaire en France (866 M€ en 2002) représente moins de 5% par rapport au marché du médicament humain, la consommation d'antibiotiques en médecine vétérinaire est estimée à environ 35% contre 65% pour la médecine humaine.

Sur 1364 tonnes d'antibiotiques utilisées en médecine vétérinaire en 1999, 92% sont destinées aux animaux de rente en tant qu'additifs alimentaires ou médicaments à titre préventif ou à titre curatif (16).

L'incorporation d'antibiotiques à très faibles concentrations dans les aliments des animaux améliore les performances zootechniques et par conséquent procure des avantages économiques (8, 13). Les antibiotiques utilisés comme promoteurs de croissance, pourraient être à l'origine de l'émergence de souches bactériennes résistantes à certains antibiotiques appartenant à la même famille utilisés en médecine curative humaine, susceptibles d'être transférées à l'homme par les produits animaux. Ainsi l'avoparcine a été interdite en 1997 car elle partage avec la vancomycine, utilisée à l'hôpital contre les staphylocoques multirésistants, le même gène de résistance (22).

Seules quatre molécules³ restent encore autorisées en Europe comme additifs zootechniques : deux anticoccidiens et deux antibiotiques. Dernièrement, la Commission européenne a proposé un règlement visant à interdire l'utilisation des antibiotiques comme agents de croissance dans les additifs alimentaires pour animaux.

³ Règlement CE n°2821/98 du 17/12/98 autorisant 4 antibiotiques : avilamycine, flavophospholipol, monensin sodium, salinomycine sodium.

L'utilisation des antibiotiques en thérapeutique à but curatif ou prophylactique peut conduire à la sélection de souches bactériennes résistantes, à l'origine d'échecs thérapeutiques.

En effet, on observe une augmentation de la fréquence de bactéries résistantes et une augmentation de leur multirésistance.

Les antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire pourraient aussi exercer une pression de sélection sur les germes pathogènes pour l'homme, après ingestion d'un aliment d'origine animale pour lequel le temps d'attente n'a pas été respecté (17).

Devant l'importance du phénomène d'antibiorésistance, l'Office international des épizooties (OIE), en octobre 2001, a mis au point un programme portant sur : l'analyse de risque, l'usage prudent des antibiotiques, la maîtrise des quantités utilisées en élevage, l'étude de l'antibiorésistance et l'harmonisation des techniques de laboratoire.

1.1.3 L'écotoxicité

L'étude de l'écotoxicité a pour objectif d'évaluer les effets nocifs potentiels du médicament sur l'environnement en estimant l'importance probable de l'exposition de l'environnement au produit.

La technique d'élevage intensif nécessite l'usage d'une quantité importante de médicaments vétérinaires. Les résidus des médicaments excrétés peuvent avoir un impact sur l'environnement (17). Pour ces raisons, l'évaluation de l'écotoxicité des médicaments a été renforcée, conformément à la ligne directrice⁴ du Comité des médicaments vétérinaires (CVMP) de l'EMA.

Les antiparasitaires (internes, endectocides, ectoparasitocides) dont la consommation ne cesse d'augmenter, représentent aujourd'hui environ 24%⁵ du marché du médicament vétérinaire. Leur utilisation systématique a pour conséquence :

- une diminution significative de certaine population d'insectes comme le Bousier (*Geotrupes stercorarius*) utiles à l'environnement, qui serait due à la présence de résidus d'endectocides (ivermectines) dans les déjections en pâture.
- une augmentation des phénomènes de chimiorésistance qui concernent les arthropodes (mouches, poux, puces, agents de gales) mais aussi les protozoaires (coccidies), les helminthes (nématodes des ruminants).

⁴ Guideline : environmental risk assessment for veterinary medicinal products other than GMO-containing and immunological products (volume 7A).

⁵ Source AIEMV 2002.

Face à ces risques potentiels, les autorités ont donc pris des mesures pour assurer la protection de la santé humaine.

1.2 LE DISPOSITIF JURIDIQUE ASSURANT LA PROTECTION DU CONSOMMATEUR

1.2.1 Au niveau communautaire

L'objectif de la réglementation européenne est d'assurer la sauvegarde de la santé publique tout en permettant une libre circulation du médicament vétérinaire. Les dispositions réglementaires sont nombreuses mais une récente directive n°2001/82/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires a codifié l'ensemble des directives concernées (notamment les directives 81/851 et 81/852), à l'exception de la directive 90/167 relative aux aliments médicamenteux.

- **les procédures d'AMM**

Avant commercialisation, une autorisation préalable à la mise sur le marché de tout médicament vétérinaire est nécessaire permettant une évaluation de la qualité, de l'innocuité, de l'efficacité du médicament.

Le règlement du Conseil (CEE) n° 2309/93 a institué une procédure centralisée obligatoire pour les médicaments issus de procédés biotechnologiques et optionnelle pour les médicaments innovants ainsi que pour les médicaments destinés aux animaux de rente et contenant une nouvelle molécule qui n'a pas été encore autorisée par un Etat membre.

Une autre procédure décentralisée de reconnaissance mutuelle permet au titulaire d'AMM nationale de demander la reconnaissance de cette AMM dans un autre Etat membre.

- **La détermination des LMR et contrôle des résidus**

Le règlement n° 2377/90/CEE du Conseil, modifié notamment par le règlement n° 2728/1999 de la Commission du 20 décembre 1999, a établi une procédure communautaire pour la fixation des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale. Un médicament vétérinaire ne peut avoir une AMM délivrée en vue d'une administration à des animaux producteurs d'aliments que si les substances pharmacologiquement actives qu'il contient figurent aux annexes I, II ou III du règlement n° 2377/90.

Annexe I contient la liste des substances pharmacologiquement actives pour lesquelles ont été fixées des LMR.

Annexe II contient la liste des substances pour lesquelles il n'apparaît pas nécessaire, pour la protection de la santé publique, de fixer des LMR.

Annexe III contient la liste des substances pour lesquelles ont été fixées des LMR provisoires (5 ans).

Annexe IV contient la liste des substances pour lesquelles aucune LMR ne peut être fixée.

La directive 96/22/CE du Conseil, du 29 avril 1996, concerne l'interdiction de l'utilisation de certaines substances à effet hormonal ou thyrostatique et des substances β -agonistes dans les spéculations animales.

La directive 96/23/CE du Conseil, du 29 avril 1996, précise les mesures de contrôle à mettre en oeuvre à l'égard de certaines substances et de leurs résidus dans les animaux vivants et leurs produits.

- **Les bonnes pratiques de fabrication**

La directive de la Commission 91/412/CEE du 23 juillet 1991 établit les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires, permettant ainsi de garantir la qualité des médicaments produits et leur conformité au dossier d'AMM.

- **L'organisation de la distribution du médicament vétérinaire en Europe**

Il existe en Europe une très grande diversité des circuits de distribution (cf. annexe II).

On peut distinguer :

- les pays où la délivrance revient en majorité aux pharmaciens (Belgique, Grèce, Luxembourg, Danemark) ;
- les pays où la délivrance revient en majorité aux vétérinaires (Allemagne, Pays-Bas, France, Royaume-Uni) ;
- les pays où la délivrance revient en majorité à d'autres circuits : coopératives, groupements, grossistes (Italie, Portugal, Irlande, Espagne).

Les circuits de distribution sont parfois complexes et manquent de transparence (15). Une harmonisation est difficile à obtenir en raison de l'importance des enjeux économiques. Aussi la directive n°2001/82 prévoit uniquement que la distribution en gros des médicaments est soumise à autorisation et que la distribution au détail est réservée aux personnes qualifiées par la législation de chaque Etat membre. Selon les états, ces personnes qualifiées peuvent être des pharmaciens ou des vétérinaires.

1.2.2 Au niveau national

Avant la loi de 1975, seuls les vaccins et certains produits contenant des substances vénéneuses étaient réglementés. L'absence d'une véritable législation sur la pharmacie vétérinaire pouvait avoir de graves conséquences pour la santé humaine (veau aux hormones).

La loi n° 75-409 du 29 mai 1975 relative à la pharmacie vétérinaire et son décret d'application n° 77-635 du 10 juin 1977, ont fait l'objet de nombreuses modifications ⁶. L'objectif de cette loi était d'améliorer la couverture sanitaire du cheptel, de protéger le consommateur des méfaits des résidus médicamenteux, à un coût économique acceptable. Pour cela, des dispositions ont porté notamment sur :

- **La définition du médicament vétérinaire**

L'article L.5111.1 du CSP donne la même définition du médicament qu'il soit administré à l'homme ou à l'animal. Les articles L.5141.1, 2, 3 du CSP précisent les différentes catégories de médicaments vétérinaires.

- **L'obligation d'une AMM**

Tout médicament vétérinaire doit obtenir au préalable une AMM, délivrée par l'AFSSA depuis la loi n° 98-535 du 1er juillet 1998 (art. L.5141-5 à 9 et L.5142-7 du CSP).

Dans certaines conditions particulières, une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) peut être accordée par l'AFSSA (art. L.5141.10 du CSP).

- **Les règles concernant les établissements de fabrication et de distribution en gros**

L'obligation d'une autorisation d'ouverture délivrée par l'AFSSA, la présence d'un pharmacien ou d'un vétérinaire responsable, le respect des bonnes pratiques⁷, l'interdiction de délivrer au public des médicaments vétérinaires (art. L.5142-1 à 4 du CSP).

⁶Lois n°78-699, 82-1019, 89-412, 92-650, 92-1279, 98-535

Ordonnances n° 2001-313, 2001-378

Décrets n°82-165, 84-156, 84-1003, 87-623, 88-660, 88-661, 94-889, 99-553, 2000-679

⁷ Arrêté du 20 juin 2001 relatif aux Bonnes Pratiques de Laboratoire pour les médicaments vétérinaires complété par le BO n° 2001/5 bis.

Arrêté du 5 mai 1997 relatif aux Bonnes Pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires modifié par l'arrêté du 5 janvier 1998, complété par le B.O n° 98/9 bis.

Concernant les distributeurs en gros, l'article R.5146-15 bis du CSP⁸ les oblige à s'assurer qu'ils ne livrent que des produits correspondant aux droits respectifs de détention et d'utilisation des personnes auxquelles ils sont destinés.

Les médicaments vétérinaires contenant des substances à action œstrogène, androgène ou gestagène font l'objet d'un enregistrement et d'une déclaration obligatoire trimestrielle au ministre chargé de l'agriculture et au directeur de l'AFSSA (art. R.5146.53.3 du CSP).

- **La distribution au détail**

La loi de 1975 réserve la distribution du médicament vétérinaire à deux ayants droit de plein exercice (art. L.5143-2 du CSP) :

- les pharmaciens titulaires d'officine ;
- les vétérinaires praticiens, sans toutefois qu'ils aient le droit de tenir officine ouverte, pour les animaux auxquels ils donnent personnellement leurs soins ou dont la surveillance sanitaire et les soins leur sont régulièrement confiés ;

et à un ayant droit d'exercice restreint (art. L.5143-6, 7, 8 du CSP) :

- les groupements de producteurs ou de défense sanitaire sous réserve de certaines conditions.

Ces groupements doivent être agréés par le ministre chargé de l'agriculture sur proposition d'une commission régionale pour une durée de cinq ans, avoir un programme sanitaire d'élevage (PSE) suivi par un vétérinaire et agréé par la même commission. Les groupements sont autorisés pour leurs adhérents à acheter en gros et à détenir des médicaments, nécessaires à la mise en œuvre du PSE et inscrits sur une liste dite positive⁹.

A titre indicatif, les parts de marché des différents ayants droit¹⁰ sont de 68% pour les vétérinaires, 8% pour les pharmaciens d'officine et de 23% pour les groupements.

Il existe une dérogation au monopole, prévue par l'article L.5143-2 du CSP¹¹, pour les produits antiparasitaires destinés au traitement externe des animaux de compagnie à l'exception de ceux qui sont soumis à prescription obligatoire d'un vétérinaire ou dont l'AMM indique qu'ils ne sont pas à appliquer en l'état sur l'animal. Ces produits peuvent être distribués par d'autres circuits.

⁸ Arrêté du 6 mai 1988 Obligations des distributeurs en gros des médicaments vétérinaires pour l'approvisionnement des personnes habilitées à les délivrer au public.

⁹ Arrête du 24 juin 1998.

¹⁰ Source AIEMV en 2002.

¹¹ Ordonnance n° 2001-378 du 2 mai 2001 art. 1.

- **Les conditions de délivrance**

La délivrance au détail des médicaments vétérinaires contenant des substances prévues à l'article L.5144-1 du CSP, sauf exonérations prévues, est subordonnée à la rédaction par un vétérinaire d'une ordonnance qui est obligatoirement remise à l'utilisateur (art L.5143-5 du CSP). Cette obligation est valable aussi pour les médicaments de la liste positive délivrés aux adhérents des groupements.

La prescription des stupéfiants se fait obligatoirement sur des ordonnances sécurisées depuis le 1 juillet 1999 (décret n° 99-249 du 31 mars 1999).

L'article R.5146-51 du CSP précise le contenu de l'ordonnance qui doit comporter notamment les informations suivantes : identification du prescripteur, dénomination du médicament, mode d'emploi, identification du détenteur de l'animal, identification des animaux, temps d'attente...

Lors de la délivrance des médicaments soumis à ordonnance, le pharmacien ou le vétérinaire mentionne cette délivrance sur un registre sur lequel doivent être transcrites l'identification du client, du prescripteur, ainsi que le nom et la quantité des médicaments délivrés (art. R.5146-52 du CSP).

Si le législateur semble avoir pris les dispositions nécessaires pour protéger le consommateur, il faut cependant que ces dispositions soient appliquées par les professionnels.

1.3 L'APPLICATION DE LA REGLEMENTATION ACTUELLE

La mission IGAS/COPERCI a mis en évidence des dysfonctionnements concernant principalement la distribution au détail des médicaments vétérinaires.

1.3.1 La distribution au détail du médicament vétérinaire

Si le principe de la distribution des médicaments vétérinaires par les trois ayants droit semble accepté, des dérives sont constatées dans l'application de la loi.

- pour les pharmaciens : délivrance sans ordonnance, non enregistrement de la délivrance sur le registre (lors des inspections, les pharmaciens d'officine ont rarement les ordonnances) ;

- pour les vétérinaires : le fait de tenir officine ouverte alors que, légalement, le plein exercice est limité aux animaux dont la surveillance et les soins leur sont confiés, délivrance a posteriori des ordonnances sans examen de l'animal pour régularisation ;

- pour les groupements : non respect de la liste positive, distribution de la totalité des médicaments ;
- pour les éleveurs : administration de médicaments sans consultation préalable du vétérinaire, non conservation des ordonnances, registre d'élevage absent ou mal tenu, mauvaises conditions de stockage des médicaments, importation directe de médicaments. Un cas d'importation directe a été relevé en Bretagne. Les éleveurs importaient des médicaments d'Espagne avec la complicité de vétérinaires espagnols et se contentaient d'inscrire le nom des molécules sur le registre d'élevage.

1.3.2 Les conséquences de ces dérives

- **Une banalisation du médicament**

La délivrance, l'administration de médicaments obtenus sans prescription, ni examen de l'animal entraîne une automédication, une surconsommation, un mauvais usage du médicament. Ce mauvais usage peut être un non respect du temps d'attente et par conséquent un risque de présence de résidus dans les denrées. Cela favorise aussi le recours aux médicaments quand des mesures générales d'hygiène et de gestion des élevages seraient possibles.

- **La présence de résidus**

En théorie, les denrées d'origine animale ne devraient contenir que peu ou pas de résidus des médicaments vétérinaires. En pratique, des résidus sont retrouvés parfois dans les produits animaux, en particulier dans les abats dont le foie (antibiotiques, coccidiostatiques, anti-inflammatoires, tranquillisants...), pour des raisons d'erreur de traitement, de situation pharmacologique particulière, de non respect du temps d'attente, voir de fraude.

La DGAL organise des plans de surveillance (échantillons aléatoires) et des plans de contrôle (échantillons ciblés) de la contamination des aliments(14).

Les modalités de contrôle des résidus dans les denrées alimentaires d'origine animale sont fixées par le décret n° 2003-138 du 18 février 2003 (transposition de la directive 96/23/CE).

Les antibiotiques font l'objet de recherche spécifique (chloramphénicol, sulfamides, tétracycline) ou de recherche globale (méthodes de diffusion en gélose). Les autres substances comme les anabolisants, les tranquillisants, les antiparasitaires sont aussi recherchées.

A titre d'exemple, pour l'année 1999, les résultats concernant les viandes bovines, porcines et ovines sont :

- pour les substances interdites :

- chloramphénicol, 0,10% de résultats positifs sur 7592 prélèvements ;

- activateurs de croissance, 0,57% de résultats positifs sur 7688 prélèvements ;

- pour les antibiotiques : 3,12% de résultats positifs sur 7594 prélèvements ;

- pour les sulfamides : 0,28% de résultats positifs sur 2541 prélèvements.

En 2001, 5% des non-conformités transmises à la DGAL ont porté sur la détection de résidus antibiotiques. Pour compléter ces chiffres, il est important de noter une grande variation des résultats selon le type de denrées : 0,1% d'antibiotiques pour le lait et 8% de sulfamides chez les lapins. En effet, le lait subit des contrôles systématiques à l'arrivée de toute collecte et des sanctions économiques concernant toute la production du mois (8 à 16% du revenu mensuel) sont prévues pour l'éleveur.

- **Une insuffisante traçabilité**

Actuellement, l'ordonnance est le seul support qui peut assurer une traçabilité, toutefois partielle. En effet, celle-ci ne prend pas en compte les numéros de lots, exclut les médicaments non soumis à prescription et bien entendu les médicaments délivrés sans ordonnance.

Même quand l'ordonnance existe, elle ne permet pas d'effectuer des retraits de lots de façon satisfaisante. En cas d'urgence, du fait de l'absence de traçabilité des médicaments au niveau des distributeurs en gros et au détail, l'AFSSA est obligée parfois de recourir aux communiqués de presse. Par exemple, suite à un cas d'effet indésirable grave chez l'homme lié à l'utilisation sur un chien d'une lotion antiparasitaire à base d'organo-phosphoré (dimpylate), l'AFSSA a dû suspendre l'AMM du médicament en cause. Ce produit étant vendu par des différents circuits (pharmacies, vétérinaires, grandes surfaces) mais aussi vendus sous des noms de marque différents, le retrait n'a pu être effectif rapidement. La dérogation au monopole, accordée à ces produits antiparasitaires, peut donc poser des problèmes de santé publique (difficulté de retrait de lot, déclaration de pharmacovigilance).

1.3.3 Les raisons de ces dérives

- **Un contrôle insuffisant des administrations**

La pharmacie vétérinaire n'a jamais été une préoccupation majeure pour les trois directions générales (DGS, DGAL, DGCCRF) et par voie de conséquence pour les services déconcentrés chargés de veiller à l'application de la loi (16).

De plus, les champs d'intervention de chacun et les modalités de coordination n'ont jamais été clairement définis.

Seule la recherche de résidus dans les denrées fait l'objet de contrôle régulier mais il faut s'interroger sur les limites de ces contrôles, notamment sur :

- la technique de l'échantillonnage et sa réalisation pratique ;
- le choix de la liste des résidus et substances recherchées ;
- les méthodes d'analyse (seuil de détection, seuil de sensibilité, définition de la positivité).

- **Des sanctions peu sévères**

- par les juridictions ordinaires disciplinaires

Le rapport IGAS/COPERCI souligne que les manquements courants à la législation (tenue d'officine ouverte et délivrance par du personnel non qualifié pour les vétérinaires ; délivrance de médicaments sans ordonnance pour les pharmaciens) donnent rarement lieu à poursuite par le Conseil de l'ordre des vétérinaires ou des pharmaciens.

Pour les vétérinaires, des peines de suspension d'exercice professionnel (de 2 semaines à 5 ans) sont prononcées lors de comportements affairistes (vente de médicament avec des ordonnances de couverture sans examen ni connaissance des animaux, vente par correspondance...).

Pour les pharmaciens, des sanctions mineures sont prononcées, même lorsque ces infractions portent sur des quantités importantes. Si la part des pharmaciens d'officine ne représente en moyenne que 8% du marché du médicament vétérinaire, le chiffre d'affaires en médicament vétérinaire de certaines officines peut être de 40 à 50%.

- par les juridictions pénales

Les infractions concernent principalement les conditions de délivrance des médicaments aux éleveurs par les vétérinaires ou les pharmaciens. Les peines infligées sont relativement faibles (amendes de 5000 à 20 000 F).

Les parquets sont réticents à engager des poursuites car d'une part ils sont surchargés et d'autre part ils pensent que ces infractions relèvent prioritairement de la compétence ordinaire (16).

Les éleveurs font rarement l'objet de sanctions.

- **Un dispositif juridique mal adapté**

Des évolutions importantes se sont produites dans le secteur de l'élevage (formation et compétence des éleveurs, développement des élevages hors sol) et dans le domaine du

médicament. Cependant le dispositif juridique a peu évolué depuis 1975 et l'application de la réglementation sur certains points paraît difficile.

- Les vétérinaires doivent prescrire après examen de l'animal, ce qui est difficile dans le cas des élevages intensifs avec des animaux regroupés par lots, se succédant à fréquence régulière sur l'exploitation.

- Pour les pharmaciens, la quasi-totalité des médicaments pour animaux de rente est soumis à prescription, en effet il n'y a pas eu de révision des listes d'exonération depuis 1949¹².

- Les critères d'agrément des groupements d'éleveurs ne sont pas clairement définis, notamment l'encadrement technique et sanitaire, la surveillance et responsabilité effectives du vétérinaire. De plus les vétérinaires des groupements peuvent prescrire non seulement des médicaments de la liste positive mais aussi de tous les médicaments au même titre que les vétérinaires libéraux.

- Les distributeurs en gros qui, selon l'article R.5146-15 bis du CSP, doivent s'assurer que leurs livraisons ne portent que sur des produits correspondant aux droits respectifs de détention et d'utilisation des personnes auxquelles ils sont destinés, livrent les groupements sans distinguer les PSE et les produits de la liste positive correspondants.

L'application plus stricte de la loi de 1975, en cas d'émergence d'un problème majeur de santé publique, impliquerait une volonté politique forte et une persuasion des professionnels de l'intérêt de cette loi après 25 ans de laxisme.

Car aujourd'hui, même si aucun élément ne fait apparaître de conséquences inquiétantes en terme de santé publique, il n'est toutefois pas possible de qualifier la situation sans risque, en raison de l'importance du volume consommé et de l'absence d'indicateurs fiables sur l'utilisation du médicament.

Il apparaît nécessaire de faire évoluer la réglementation. La priorité n'est pas de régler le problème du partage du monopole entre les trois ayants droit mais plutôt d'assurer la sécurité du consommateur. Des outils indispensables à la maîtrise des risques sanitaires, tels que la traçabilité doivent être utilisés pour améliorer la gestion de ces risques.

¹²L'arrêté du 22 février 1990 a repris l'arrêté du 20 juillet 1949.

2 - LA GESTION DES RISQUES SANITAIRES : PLACE DE LA TRAÇABILITE

2.1 L'INTERET DE LA TRAÇABILITE

La traçabilité est un élément essentiel car elle est synonyme de maîtrise, de transparence et de qualité (19). Elle n'est pas un objectif en soi mais un moyen, un outil préventif et offensif pour apporter la preuve que les informations fournies sont fiables.

D'ailleurs, face aux différentes crises sanitaires (sang contaminé, ESB), des obligations en matière de traçabilité ont été rapidement prises par les autorités (7).

2.1.1 Le principe et les éléments d'un système de traçabilité

La traçabilité a été définie par la norme ISO 8402-1994 relative à l'assurance qualité comme : "l'aptitude à retrouver l'historique, l'utilisation ou la localisation d'une entité au moyen d'identifications enregistrées". Cela suppose donc la définition préalable d'identifications et la définition de leur enregistrement.

L'entité que l'on souhaite ici tracer est le médicament vétérinaire. Les identifications sont : le nom du médicament, le numéro d'AMM, le numéro de lot et la date de péremption qui seront enregistrés sur un support informatisé ou papier. La notion de lot est à la base de la traçabilité du médicament (10).

Les termes de traçabilités "ascendante et descendante", "amont et aval", "produit et logistique" ne sont que des façons de désigner soit une partie d'un système de traçabilité soit son objectif (12).

- La traçabilité ascendante est l'aptitude à retrouver l'historique d'un produit (par exemple l'origine géographique, les caractéristiques de ce produit). Elle sert notamment à trouver la cause d'un problème qualité.

- La traçabilité descendante est l'aptitude à retrouver la mise en œuvre ou l'emplacement d'un produit (par exemple expédition de tel lot de produit fini chez tel ou tel distributeur). Elle sert notamment en cas de rappel¹³ ou de retrait¹⁴ de produits.

¹³ Rappel : opération qui vise à faire cesser la consommation de produits de telle marque lorsqu'il existe un risque avéré ou même potentiel pour le consommateur.

¹⁴ Retrait : opération qui vise à faire cesser la commercialisation de produits défectueux, ne mettant pas en cause la sécurité du consommateur.

Si la traçabilité ascendante et la traçabilité descendante sont deux notions absolues pour désigner le sens de la traçabilité sur toute la chaîne, la traçabilité amont (identifications des fournisseurs) et la traçabilité aval (identification des clients) correspondent au point de vue d'un acteur dans la chaîne d'approvisionnement.

- La traçabilité produit désigne le suivi qualitatif des produits. Un fabricant l'utilise notamment pour rechercher les causes d'un problème qualité, que ce soit en amont, si l'incident a pu se produire chez ses fournisseurs de matières premières, que ce soit en aval, si l'incident a pu se produire lors du transport.

- La traçabilité logistique désigne le suivi quantitatif des produits. Elle permet de localiser les produits, de déterminer les destinations et les provenances. Elle est utilisée notamment pour les rappels et retraits de produits ou pour en connaître l'origine. Sur l'ensemble de la chaîne, la traçabilité logistique est indispensable pour obtenir une réelle traçabilité produit.

Mettre en place un système de traçabilité, c'est associer systématiquement un flux d'informations à un flux physique de produits. Ces informations doivent être enregistrées et acheminées, partiellement ou totalement, à chaque cession de produit entre opérateurs, grâce à un système d'échange de données informatiques (EDI).

La traçabilité peut, en dehors de son utilisation dans les systèmes d'assurance qualité ou de logistique, servir deux objectifs distincts : l'information et la sécurité sanitaire.

2.1.2 L'information

Un système de traçabilité doit être conçu a priori afin de permettre a posteriori de retrouver des informations.

- **Des consommateurs**

Dans un contexte de transparence, le consommateur revendique de plus en plus fortement la possibilité d'identifier l'origine d'un produit et de suivre son parcours, de l'usine, ou de l'étable, jusqu'au rayon du distributeur au détail. Aussi pour promouvoir la confiance du consommateur dans la sécurité et la qualité des produits alimentaires d'origine animale, il est nécessaire de lui apporter des informations qui sont fiabilisées par un système de traçabilité. La traçabilité peut être un outil de communication pour répondre aux attentes du consommateur en matière d'informations. Ainsi, pour éviter une baisse de la consommation d'une denrée d'origine animale suite à l'annonce d'un risque potentiel pour la santé dû à l'administration d'un médicament défectueux, un système de traçabilité fiable permettrait

d'apporter la preuve aux consommateurs que tous les animaux ayant reçu ce lot de médicament défectueux ont été identifiés et retirés du marché.

- **Des acteurs de la chaîne du médicament**

L'information concerne aussi tous les acteurs de la chaîne du médicament : fabricants, distributeurs, vétérinaires, pharmaciens, éleveurs, services de l'Etat et industriels de l'agroalimentaire. Ces acteurs sont à l'origine de l'information par les enregistrements qu'ils effectuent, en contre partie un retour d'information adapté au destinataire, est nécessaire.

La nature et la présentation des informations seront différentes selon les destinataires. Le vétérinaire pourra, par exemple, avoir une vision globale des traitements administrés dans un élevage grâce au registre d'élevage.

Des données quantitatives et qualitatives concernant par exemple l'usage des antibiotiques (recommandation de l'OIE), des œstrogènes (obligation de l'art. R.5146.53.3 du CSP) ou des antiparasitaires pourront être fournies à l'ANMV et la DGAL. Actuellement on ne dispose que des données de vente fournies par les exploitants (AIEMV).

2.1.3 La sécurité sanitaire

La sécurité sanitaire constitue l'enjeu majeur de la traçabilité du médicament. Lors de la mise sur le marché d'un médicament, comme pour tout produit d'ailleurs, une obligation générale de sécurité s'impose (art. L.212-1 du CC) (11).

- **Retrait de lots**

La traçabilité contribue à la sécurité sanitaire en permettant :

- un retrait ou un rappel des lots d'un médicament dans le circuit de commercialisation (5) ;
- un rappel des denrées provenant d'animaux auxquels ont été administrés ces lots de médicament, en cas de risque sanitaire grave.

En effet, en fonction de la précision sur la localisation des médicaments, les procédures de rappel ou de retrait peuvent varier considérablement. Ainsi, si les destinations du médicament sont connues et enregistrées précisément, l'exploitant du médicament peut, en un minimum de temps, procéder au retrait efficace de celui-ci.

En l'absence de traçabilité, un retrait de lot au niveau des consommateurs nécessite le recours aux médias, aux communiqués de presse avec tous les inconvénients que cela comporte (crainte de la population, image de marque du laboratoire...).

Lors d'incident concernant un médicament, l'AFSSA peut aussi suspendre l'AMM. Cette suspension entraîne obligatoirement le retrait de tous les lots du médicament concerné.

- **Pharmacovigilance**

La pharmacovigilance permet d'optimiser la sécurité d'emploi des médicaments après l'AMM mais aussi d'évaluer les risques pour renforcer la sécurité sanitaire.

La traçabilité est indispensable en terme d'imputabilité (identification et numéro de lot du médicament) pour obtenir une pharmacovigilance vétérinaire performante.

Il existe deux modèles de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament vétérinaire, un chez l'animal et un chez l'homme (cf. annexe I). En effet la réglementation (art. R.5146-41-19 du CSP) prévoit que les vétérinaires, les pharmaciens ou autres professionnels de la santé, ont l'obligation de déclarer les effets indésirables graves ou inattendus, tant chez l'animal que chez l'homme. Chez l'homme, les déclarations d'effets indésirables concernent principalement les utilisateurs (vétérinaires, éleveurs) mais pourraient tout aussi bien concerner le consommateur de denrées animales en cas de dépassement des LMR autorisées.

Un projet de décret, en cours d'examen, veut élargir le champ de la pharmacovigilance au suivi post-AMM des médicaments : évaluation sur les cas d'efficacité insuffisante des médicaments, sur la validité des temps d'attente, les risques pour l'environnement ou sur les usages hors des mentions du résumé des caractéristiques du produit.

La traçabilité peut être utile a posteriori dans la maîtrise de nouveaux risques émergents (vaccins vétérinaires contenant des organismes vivants génétiquement modifiés...). Elle permet une plus grande réactivité afin de prendre des mesures correctives nécessaires, cependant elle ne doit pas se substituer à l'analyse du risque a priori (12).

Jusqu'à présent, la traçabilité a été utilisée uniquement comme un moyen de gestion des crises sanitaires (médicaments dérivés du sang, dispositifs médicaux stériles).

2.2 LES MOYENS POUR LA METTRE EN ŒUVRE

Mettre en oeuvre un projet de traçabilité, nécessite différents moyens.

2.2.1 Réglementaires

Si en théorie aucune obligation réglementaire n'est nécessaire en matière de traçabilité, certaines dispositions sont toutefois indispensables pour la mise en place du système et pour impliquer tous les acteurs concernés

Des dispositions fixant les obligations en matière de traçabilité existent déjà et concernent tous les acteurs de la chaîne, du fabricant jusqu'à l'éleveur.

- Le code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires (DIR 2001/82/CE), articles 50, 65 et 66, prévoit pour toutes entrées/sorties de médicaments l'enregistrement de la date,

de l'identification précise du médicament, des numéros de lot, de la quantité reçue ou fournie, du nom et de l'adresse du fournisseur ou du destinataire.

Ceci s'applique aussi bien aux fabricants qu'aux distributeurs en gros et au détail. De plus, un auto-contrôle des entrées et sorties de médicaments est prévu une fois par an.

- Selon l'article R.5146-17 ter du CSP, les établissements doivent appliquer les bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires¹⁵ (BPFMV) qui sont en cours d'évolution. Ces bonnes pratiques imposent, pour les rappels, l'enregistrement des numéros de lots et des quantités délivrées (BPFMV 8.12).

- Un projet de décret relatif aux établissements pharmaceutiques vétérinaires, en ce qui concerne les distributeurs en gros, prévoit l'enregistrement des numéros de lot mais aussi l'enregistrement de la date de péremption pour chaque transaction (transposition de l'article 65 du code communautaire).

- L'article L. 234-1-II du CR¹⁶ précise : *"tout propriétaire ou détenteur d'animaux appartenant à des espèces dont la chair ou les produits doivent être cédés en vue de la consommation doit tenir un registre d'élevage conservé sur place et régulièrement mis à jour sur lequel il recense chronologiquement les données sanitaires, zootechniques et médicales relatives aux animaux élevés [...]"*. L'arrêté du 05 juin 2000¹⁷ fixe les modalités selon lesquelles doit être tenu le registre d'élevage : conservation des ordonnances, mention de l'administration des médicaments (nom, dose, voie d'administration, période de traitement, identification de l'animal), bons de livraison ou renvoi aux factures concernant les médicaments qui ne sont pas soumis à prescription. Cependant, l'enregistrement du numéro de lot du médicament vétérinaire administré n'est pas obligatoire. Le registre d'élevage doit être établi sur un support papier mais peut être complété par un support informatique. La durée de conservation est de 5 ans.

Le registre d'élevage constitue à la fois un instrument de contrôle et de traçabilité de ce qui se fait au niveau de l'élevage.

Des dispositions réglementaires restent à paraître pour que l'enregistrement du numéro de lot soit obligatoire pour les distributeurs au détail (transposition l'article 66 du code communautaire) et pour l'éleveur. De plus, la traçabilité doit être présentée comme une obligation de résultats et non comme une obligation de moyens.

¹⁵ Directive de la commission 91/412/CEE du 23 juillet 1991 ;

Arrêté du 5 mai 1997 modifié par l'arrêté du 5 janvier 1998, complété par le B.O n° 98/9 bis.

¹⁶ Ordonnance 2000-914 du 18 septembre 2000.

¹⁷ JO n° 146 du 25 juin 2000.

2.2.2 Techniques

Pour pouvoir assurer une traçabilité performante, il est nécessaire de disposer d'outils. C'est pourquoi, le centre européen d'études pour la santé animale (CEESA) a élaboré une proposition pour mettre en place un système d'identification des médicaments vétérinaires en Europe (6). Des discussions sont en cours avec les autorités européennes.

Ce système, simple et unique, serait applicable pour tous les médicaments vétérinaires en Europe.

- **Principe du système**

Le système repose sur deux éléments, un code à barre EAN et une base de données centralisée (cf. annexe II).

- Le code à barre EAN est un standard mondial permettant une identification claire et unique. Le numéro EAN (EAN-13, EAN-128) peut être lu de manière optique par un scanner par l'intermédiaire de sa forme codifiée et constitue la base pour un contrôle efficient et bon marché des flux de médicaments depuis le fabricant jusqu'à l'utilisateur final et inversement. Un numéro EAN-13, rattaché à l'AMM, serait imprimé sur le conditionnement secondaire du médicament. Lors de l'expédition de ces médicaments, un numéro EAN-128, intégrant au minimum le numéro de lot, serait attribué en plus.

A terme, il est prévu d'affecter d'emblée un numéro EAN-128, intégrant le numéro de lot et la date de péremption.

- A ce système de code EAN, il faut associer une base de données centralisant au minimum les informations suivantes : fabricant, nom du produit, numéro d'AMM, numéro EAN, pays. L'accès à cette base de données serait réservé aux fabricants (lecture et écriture), aux autorités nationales et européennes (lecture) ainsi qu'aux autres acteurs de la chaîne du médicament. L'attribution du numéro EAN-13 se ferait par le fabricant, l'administration contrôlerait l'adéquation entre le numéro EAN-13 et le produit.

- **Commentaires :**

- Il serait préférable de mettre en place directement un code à barre EAN-128 intégrant le numéro de lot et la date de péremption sur le conditionnement secondaire, même si cela nécessite un délai plus long, car l'intérêt d'un tel système est justement de pouvoir suivre les lots (10). Il est nécessaire de bien identifier les entités à tracer par rapport aux objectifs fixés en matière de traçabilité.

- Les données relatives à la traçabilité peuvent être échangées entre chaque acteur de la chaîne si, au préalable, les supports d'échange sont déterminés. La validation des outils informatiques et les conditions d'archivage de données doivent être aussi prévues.

- Pour les fabricants, la mise en place d'un code-barre implique de nombreux services notamment la qualité, l'informatique, la logistique. En effet il est nécessaire de revoir le graphisme du conditionnement secondaire du médicament afin de libérer une zone blanche permettant l'impression directe du code-barre ou bien le collage d'une étiquette.

Parallèlement, des adaptations sont à réaliser sur les lignes de conditionnement pour que cette zone blanche puisse se retrouver en face de l'imprimante ou de l'étiqueteuse. Cela nécessitera une qualification des équipements et une validation des procédés

- Si la mise en place d'un système de code barre permet d'obtenir une traçabilité efficace, cela ne doit être pas une condition exclusive.

- **L'adaptation des conditionnements**

Certains conditionnements primaires et secondaires sont trop importants. En effet, pour des petits élevages, le vétérinaire est amené à déconditionner certaines spécialités, entraînant une perte de traçabilité et un risque de mésusage.

2.2.3 Economiques

A titre comparatif, le marché du médicament vétérinaire (866 M€ en 2002) représente moins de 5% par rapport au marché du médicament humain. La mise en place d'un système de traçabilité devra avoir un impact aussi faible que possible sur le prix du médicament vétérinaire, mais aujourd'hui cet impact est difficilement quantifiable.

- **Coût**

Mettre en place un système de traçabilité, c'est aussi s'engager dans une démarche d'assurance de la qualité qui entraîne obligatoirement un coût (formation du personnel, logistique...).

Par exemple, les modifications à apporter sur les lignes de conditionnement du laboratoire MERIAL coûteraient environ à 300 000€ par site de production. Cependant, si la date d'échéance pour mettre en place un système de traçabilité est assez éloignée, ce coût pourra être intégré dans les dépenses prévues pour le renouvellement et la requalification des équipements, ainsi que pour les changements de graphisme des conditionnements.

Il est évident que ces modifications seront plus difficile à réaliser pour les petits laboratoires et pourraient donc entraîner un retrait de certains médicaments du marché, voire une disparition de certains laboratoires.

Pour la Fédération internationale de la santé animale (IFAH), l'impact de ce système de traçabilité sur le prix du médicament sera certainement très faible.

Pour les médicaments dont les conditionnements sont importants, une réduction de la taille de ces conditionnements risque d'entraîner une augmentation de prix.

- **Bénéfices**

Un système de traçabilité peut apporter un gain en permettant :

- une meilleure gestion des stocks (suivi des dates de péremption) ;
- un retrait possible de certains lots et non de tous les lots de médicaments ;
- un abattage sélectif des animaux auxquels un lot de médicament défectueux aurait été administré car aujourd'hui le principe de précaution imposerait un abattage total ;
- un retrait des denrées provenant uniquement d'animaux auxquels ont été administrés les médicaments provenant de lots incriminés ;
- de rassurer le consommateur et donc d'éviter une baisse de consommation de denrées qui a toujours des conséquences financières importantes ;
- l'obtention de certifications, de labels pour l'éleveur.

2.3 LE DISPOSITIF DE CONTROLE

Une véritable politique de contrôle est nécessaire, définissant les priorités et prévoyant une coordination de l'action des différentes administrations, les outils adéquats. Un système de traçabilité du médicament vétérinaire depuis le fabricant jusqu'à l'éleveur sera un outil essentiel pour tous les agents concernés.

2.3.1 Les agents compétents

Le contrôle des dispositions de la loi de 1975 sur la distribution au détail des médicaments vétérinaires est assuré par trois catégories d'agents (art. L.5146-1 et L.5146-2 du CSP) :

- les pharmaciens inspecteurs de santé publique ;
- les inspecteurs de la santé publique vétérinaire¹⁸ ;
- les agents de la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes.

¹⁸ Décret n° 2002-262 du 22 février 2002.

L'AFSSA¹⁹ qui délivre les autorisations des établissements pharmaceutiques vétérinaires et les AMM, dispose de ses propres agents mais peut aussi faire appel aux agents des services déconcentrés cités ci-dessus.

Il existe un autre organe de contrôle rattaché à la DGAL, la brigade nationale d'enquêtes vétérinaires et phytosanitaires (BNEVP) qui a pour mission de mener des enquêtes en matière de pharmacie vétérinaire, d'épidémiologie et de lutte contre l'utilisation illicite de "facteurs de croissance" notamment. C'est une structure mobile constituée de spécialistes, intervenant lorsque le champ d'investigation dépasse le cadre territorial d'un seul département et lorsqu'une action judiciaire est susceptible d'être enclenchée.

2.3.2 Les champs d'intervention

Les champs d'intervention ne sont pas clairement définis mais des propositions ont été faites dans le rapport IGAS/COPERCI.

- Les fabricants de médicaments vétérinaires sont de la compétence des inspecteurs de l'AFSSA.
- Les grossistes répartiteurs de médicaments vétérinaires sont aussi inspectés par l'AFSSA. En cas d'activité mixte médicament humain-médicament vétérinaire et en fonction de l'activité dominante, l'inspection serait réalisée par les inspecteurs de l'AFSSA ou par les pharmaciens inspecteurs des DRASS
- Les vétérinaires inspecteurs des DDSV, qui peuvent être accompagnés des inspecteurs de l'AFSSA, sont chargés d'inspecter les fabricants d'aliments médicamenteux, les vétérinaires libéraux, les groupements d'éleveur, les éleveurs.
- Les pharmaciens inspecteurs des DRASS sont chargés d'inspecter les pharmaciens d'officine.
- Les agents de la DGCCRF sont chargés d'inspecter les lieux de vente relevant de leur champ de compétence (magasins de vente au détail et grande distribution) pour évaluer les conditions de vente de médicaments vétérinaires dérogatoires (antiparasitaires à usage externe pour animaux de compagnie) mais aussi tous les professionnels pour les aspects économiques.

2.3.3 Les outils nécessaires

- **Moyens juridiques**

L'ordonnance n° 2001-313 du 11 avril 2001 précise que les pharmaciens inspecteurs de santé publique et les inspecteurs de la santé publique vétérinaire agissent conformément

¹⁹ Décret n° 99-553 du 2 juillet 1999.

aux articles L.1421-1 (assistance d'experts, inspections conjointes), L.1421-2 (conditions d'accès aux locaux entre 8 et 20 heures), L.1421-3 (accès aux documents, prélèvement d'échantillons) et L.5127-2 (pouvoir de consignation) du CSP.

En matière de recherche et de constat d'infractions pénales, les dispositions des articles L.5411-1 (recherche d'infractions prévues par le CSP et le CC), L.5411-2 (information préalable du procureur) et L.5411-3 (saisie sur autorisation du président du TGI) du CSP sont applicables aux pharmaciens inspecteurs de santé publique et aux inspecteurs de la santé publique vétérinaire.

- **Moyens d'information**

Un système de traçabilité permet de disposer d'informations qui peuvent être utilisées par les administrations centrales (ANMV, DGAL) ou par les services déconcentrés (DDSV, IRP).

- Des données globales permettraient tout d'abord aux administrations centrales de conduire une meilleure politique du médicament (disponibilités des médicaments, conditions de prescription, coût...), en toute indépendance vis à vis de l'industrie.

- Des données plus précises, comme le volume de médicaments commandés par un groupement, la nature des médicaments commandés, l'adéquation des médicaments par rapport au type d'élevage ou au PSE, permettraient d'optimiser les plans de contrôles de résidus (choix des substances à rechercher, choix des denrées à contrôler).

- Lors de contrôles de résidus positifs, des informations données par le système de traçabilité, pourraient permettre d'identifier les différents distributeurs de médicaments.

- L'existence d'une base de données centralisée au niveau européen pourrait aussi être utile aux services de douanes pour le contrôle des importations et exportations.

2.4 LES LIMITES ET LES OBSTACLES

- **les limites de la traçabilité**

Jusqu'où doit s'arrêter la traçabilité du médicament vétérinaire ?

- La traçabilité totale du médicament vétérinaire consisterait à suivre le médicament depuis sa fabrication jusque dans l'assiette du consommateur. Cela se rapproche davantage d'un objectif vers lequel on pourrait tendre que de la réalité. Cette traçabilité totale ne peut se faire uniquement que pour les filières animales où l'identification des animaux (individuellement ou par lot) est réalisée, comme pour la filière bovine par exemple.

En tapant le numéro figurant sur l'emballage du produit d'origine animale sur Internet ²⁰, le consommateur peut accéder au passeport du bovin (n° d'identification, n° de cheptel, age, race...) ainsi qu'aux coordonnées de l'éleveur. Il serait alors possible de relier ces données avec celles concernant les traitements administrés à l'animal.

- La traçabilité du médicament vétérinaire doit au moins être assurée du fabricant jusqu'à l'éleveur.

- **les obstacles à la traçabilité**

- Le point critique pour un système de traçabilité est une rupture dans l'enregistrement des informations au niveau d'un des maillons de la chaîne (12). Aussi, tous les acteurs doivent avoir une parfaite compréhension de l'intérêt du système. Par conséquent, une information, voire une formation, est indispensable auprès de l'ensemble des acteurs.

- L'investissement en temps et en moyen ne doit être perçu comme une contrainte supplémentaire, mais comme un engagement vers une démarche qualité au profit du consommateur.

- Vis à vis du consommateur, l'éleveur et son registre d'élevage ont un rôle clé puisqu'ils permettent de faire le lien entre les médicaments administrés et les denrées d'origine animale. A ce jour, aucune sanction pénale n'est prévue en cas de mauvaise tenue du registre d'élevage mais une contravention de 5ème classe pourrait être envisagée pour ce type d'infraction.

- Un système de traçabilité peut apparaître uniquement comme un outil de contrôle, mais c'est avant tout un outil de gestion des risques sanitaires.

- Un système de traçabilité ne peut empêcher l'utilisation de substances illégales, mais il peut permettre d'identifier un usage détourné de médicaments autorisés.

- Des difficultés d'ordre technique (mise en place du code barre) sont possibles mais d'autres technologies (radio-fréquence, code en 2 dimensions) pourraient alors être utilisées.

2.5 LES OUTILS COMPLEMENTAIRES :

Si la traçabilité apparaît comme un outil indispensable à la maîtrise des risques sanitaires, d'autres dispositifs peuvent être également utiles.

2.5.1 L'élaboration de bonnes pratiques

La traçabilité doit être intégrée à travers les différents référentiels de bonnes pratiques (BP) : BP de distribution des médicaments vétérinaires, BP vétérinaires, BP d'élevage.

²⁰ Exemple : www.soviba.fr

- BP de distribution des médicaments vétérinaires

Pour les grossistes-répartiteurs, l'élaboration des BP de distribution des médicaments vétérinaires, comparables à celles des médicaments à usage humain, est un préalable à la mise en œuvre de la traçabilité. De plus, ces BP s'intègrent dans un projet de sécurisation de la filière du médicament vétérinaire, initié par le Syndicat de l'industrie du médicament vétérinaire (SIMV). En effet, les laboratoires ont la responsabilité de mettre sur le marché des médicaments mais aussi celle d'en garantir le suivi jusqu'à son utilisation ou sa destruction.

- BP vétérinaires

Les BP vétérinaires pourraient rappeler les conditions de prescription des médicaments vétérinaires dans le respect de l'AMM ou hors AMM (selon la cascade), et les obligations en matière de traçabilité. Ces BP vétérinaires seraient rendues opposables par le Code de déontologie vétérinaire.

- BP d'élevage

La traçabilité fait partie intégrante du dispositif des signes officiels de qualité (AOC, labels, certification de conformité, agriculture biologique) qui permettent d'identifier et de faire reconnaître les produits possédant des caractéristiques particulières ou obtenues selon des méthodes de fabrication particulières.

La Charte des bonnes pratiques d'élevage engage l'éleveur sur différents points : identification des animaux, qualification sanitaire, traitements sanitaires, alimentation saine, hygiène, bien-être des animaux, environnement.

- L'identification correcte des animaux est essentielle si on veut faire le lien entre les traitements administrés à l'animal et les denrées issues de ce même animal. L'identification des bovins est très avancée et permet à chaque DSV, grâce à un logiciel avec une base de données nationale, de connaître le statut sanitaire de chaque animal.

- Pour les traitements sanitaires, l'éleveur doit respecter les prescriptions (doses, durée, temps d'attente), enregistrer tous les traitements effectués dans le registre d'élevage, conserver les ordonnances, veiller aux conditions de stockage des médicaments. Promouvoir les BP d'élevage, c'est aussi diminuer la consommation d'antibiotiques et donc lutter contre l'antibiorésistance.

2.5.2 La valorisation de la prescription

En France, la délivrance des médicaments pour les animaux de rente nécessite une ordonnance d'un vétérinaire (art. L.5143-5 et R.5146-52 du CSP), cela a entraîné une banalisation de l'ordonnance. Soumettre systématiquement les médicaments susceptibles de demeurer à l'état de résidus à une ordonnance, ne permet pas de garantir le respect du temps d'attente et donc l'absence de résidus.

Cependant, un nouveau décret²¹ rend quasi obligatoire le respect du temps d'attente pour un médicament. Auparavant, seule la présence de résidus en quantité supérieure aux LMR était susceptible d'être sanctionnée, mais pas le non-respect des temps d'attente qui pouvait être à l'origine de ces résidus. Désormais, ce non-respect, quelle que soit la teneur effective de résidus qui en résulterait, devient une infraction : *"Les animaux vivants ne peuvent être présentés à l'abattoir, ou les denrées qui en sont issues ne peuvent être cédées à un tiers, à titre gratuit ou onéreux [...], que si les médicaments administrés ont été prescrits en conformité et si le temps d'attente prévu par l'AMM ou fixé, le cas échéant, par le vétérinaire dans sa prescription, est écoulé"*.

Avant la publication de ce décret, l'ordonnance vétérinaire correspondait le plus souvent à une simple régularisation d'un achat effectué par l'éleveur et non à un examen de l'animal fait par le vétérinaire.

Une solution pour redonner de la valeur à la prescription consisterait notamment à rénover la classification des médicaments vétérinaires. Plusieurs catégories de médicaments pourraient exister :

- médicaments prescrits et administrés par le vétérinaire ;
- médicaments sur prescription d'un vétérinaire ;
- médicaments vendus librement par les trois ayants droit mais avec des obligations en matière de traçabilité pour ceux destinés aux animaux de rente.

La répartition des médicaments dans ces trois catégories doit se faire sur des critères sanitaires (risque pour la personne qui administre le médicament, pour l'animal traité, le consommateur, l'environnement).

Le fait de pouvoir administrer certains médicaments sans prescription préalable peut paraître contraire à la santé publique, mais les obligations en terme de traçabilité seraient plus

²¹ Décret n° 2003-138 du 18/02/2003 relatif aux substances réglementées administrées aux animaux et aux contrôles des résidus dans les denrées alimentaires d'origine animale.

efficaces et cohérentes par rapport à de simples ordonnances de régularisation. De plus le pharmacien pourrait jouer un rôle actif dans la dispensation du médicament vétérinaire. Ces obligations seraient identiques pour les différentes catégories de médicament, aussi bien vis à vis du vétérinaire, du pharmacien et de l'éleveur : enregistrement de la date, du nom du médicament, du numéro de lot, quantité vendue, l'identification du destinataire.

L'existence d'un système de traçabilité fiable offrant une garantie aux consommateurs et aux autorités, permet d'envisager l'utilisation de certains médicaments sans prescription.

Modifier les conditions de prescription des médicaments implique une réflexion préalable sur le mode rémunération des vétérinaires. Le vétérinaire devrait pouvoir vivre de son art, or aujourd'hui la vente des médicaments est un élément essentiel dans son revenu.

CONCLUSION

Face aux dérives constatées, concernant principalement la distribution au détail, même si celles-ci ne semblent pas avoir de conséquences inquiétantes à ce jour, il apparaît indispensable de corriger cette situation. En effet on ne peut exclure un risque vis à vis du consommateur compte tenu du volume important de médicaments vétérinaires consommés et des pratiques des professionnels.

La traçabilité est devenu un outil indispensable pour assurer la sécurité sanitaire, mise en place à la suite des différentes crises sanitaires, sang contaminé, ESB...

En ce qui concerne le médicament vétérinaire, les conditions techniques, économiques et réglementaires nécessaires à sa mise en œuvre sont réunies. Toutefois son application effective ne pourra se faire que si tous les professionnels concernés (fabricants, distributeurs, vétérinaires, pharmaciens, éleveurs) s'impliquent fortement dans cette démarche de qualité et de sécurité sanitaire. Une plus grande transparence du système de distribution et une meilleure maîtrise des risques sanitaires ne peuvent que contribuer à l'information claire et objective du consommateur.

Cependant, la réglementation sur le médicament vétérinaire doit poursuivre son évolution afin d'intégrer une meilleure traçabilité au plan national et au plan européen.

Bibliographie

Articles

- (1) AFSSA. Communiqué de presse n°2 : retrait de produits antiparasitaires à base de Dimpylate pour chien. 25 Septembre 1999.
- (2) AFSSA. Point d'information sur la MPA. 15 Juillet 2002.
- (3) AFSSA. Communiqué de presse : rappel de lot d'une solution antiparasitaire à base de fenvalerate, destinée à l'élimination des mouches, tiques et poux chez les bovins. 12 Août 2002.
- (4) BURGAT V. "les résidus de médicaments à usage vétérinaire dans les aliments". *La revue du praticien*, 1991, vol.41, n°11, pp.985-990.
- (5) DICHARD P. "La traçabilité en distribution". *Stp pharma pratiques*, Septembre-Octobre 1995, vol.5, n°5, pp.438-440.
- (6) EUROPEAN ANIMAL HEALTH STUDY CENTER. "Proposal for a common identification system for veterinary medicinal and biological products in Europe". Bruxelles : CEESA, 8 Mai 2002.
- (7) HERVAGault C. "La traçabilité". *Cahiers hospitaliers*, Octobre 2000, n°161, pp.13-18.
- (8) MARTEL J-L., CHASLUS-DANCLA E. "Utilisation des antibiotiques chez les animaux d'élevage". *La revue du praticien*, 15 Janvier 2001, n°51, pp.9-12.
- (9) O.M.S. "santé publique vétérinaire : perspectives d'avenir". *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 14 Mai 1999, vol.74, n°19, pp.154-156.
- (10) RAJNCHAPPEL-MESSAI J. "La traçabilité du médicament". *Pharmaceutiques*, Octobre 2000, n°80, pp.73-77.
- (11) SOROSTE A. "La mise sur le marché et le rappel des produits (1^{ère} partie)". *Option qualité*, Février 1999, n°169, pp.9-12.
- (12) SOROSTE A. "Traçabilité dans l'agro-alimentaire". *Option qualité*, Janvier 2002, n°201, pp.11-14.

Ouvrages

- (13) BORIES G., LOUISOT P. *Rapport concernant l'utilisation d'antibiotiques comme facteurs de croissance en alimentation animale*. Février 1998. 35p.
- (14) COMMISSION EUROPEENNE. *Rapport d'une mission effectuée en France du 7 au 11 décembre 1998 dans le but de contrôler l'application du programme de contrôle des résidus dans les animaux vivants et denrées d'origine animale*. 1999. 16p.
- (15) CROUCHET P., RAMON V. *La dispensation du médicament vétérinaire en France*. Limoges : FSPF, APR, 2002. 72 p.
- (16) DELOMENIE P., GUIBE J., LACAZE D., MANFREDI A. *Rapport sur la distribution au détail du médicament vétérinaire*. Paris : IGAS, COPERCI, Mars 2002. 78p.
- (17) DROGUET J., MANET G., SCHVOERER C. *Rapport sur l'élevage intensif en Bretagne et santé publique, inventaire et analyse des systèmes d'information*. DRASS de Bretagne, CIRE Ouest, 2002.
- (18) GOUTTEFANGEAS J. *Protection de la santé publique et pharmacie vétérinaire*. Mémoire de pharmacien inspecteur. Rennes : ENSP, 1976.
- (19) LOUIS G. "Rapport sur la qualité et origine des produits agricoles et alimentaires". *Avis et rapports du conseil économique et social*, Mars 2001, n°4, 210p.
- (20) O.M.S. *Evaluation des résidus de certains médicaments vétérinaires dans les aliments*. Genève : OMS, 1998. 81p.
- (21) PINAULT L. *Législation de la pharmacie vétérinaire*. ENV Nantes, Octobre 2000, 116p.
- (22) SETBON M., CASTOT A. Interdiction de l'avoparcine face au risque d'antibiorésistance. In *Risques et sécurité sanitaire*. Comité national de sécurité sanitaire, 2001. pp. 43-57.

Entretiens obtenus

Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV)

Mme GUILLEMER, chef de l'unité des affaires juridiques et du contentieux

Direction générale de la santé (DGS)

Mme PERIZ-LAMBERT, bureau SD 3B

Direction générale de l'alimentation (DGAL)

M. ORAND, bureau pharmacie vétérinaire et alimentation animale

Direction départementale des services vétérinaires à Rennes (DDSV)

M. FOURES, coordonnateur régional pharmacie vétérinaire

Inspection régionale de la pharmacie (IRP)

M. LEFLON, DRASS de Bretagne

M. TESTON, DRASS de Rhône alpes

Syndicat de l'industrie du médicament vétérinaire (SIMV)

M. HUNAULT, secrétaire général

International federation of animal health (IFAH)-Europe

M.MARION, conseiller

Laboratoire MERIAL (fabricant de médicaments vétérinaires)

M. MULLER, membre du groupe de travail (Manulog) du CEESA

Laboratoire SCHERING PLOUGH (fabricant de médicaments)

M. DEWASNE, chef de projet

M. AUCHER, responsable méthodes

Mme AUBINEAU, responsable graphisme

M. RAMBAUD, responsable centre de distribution

VETO-SANTE (distribution en gros de médicaments)

M. EVIN, directeur général

Ordre national des vétérinaires

M. RONDEAU, président

Association des pharmaciens ruraux (APR)

M. RAMON, vice-président

Liste des annexes

- Annexe I** Modèle de déclaration d'effet indésirable chez l'Homme susceptible d'être dû à un médicament vétérinaire
- Annexe II** Systèmes de distribution des médicaments vétérinaires en Europe
- Annexe III** CEESA : Proposal for a common identification system for veterinary medicinal and biological products in Europe

Annexe I



AGENCE
NATIONALE
DU MÉDICAMENT
VÉTÉRINAIRE

PHARMACOVIGILANCE

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

DECLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE CHEZ L'HOMME SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Art. R. 5146-41-19 et 20 du Code de la Santé Publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au centre de pharmacovigilance vétérinaire, à l'agence nationale du médicament vétérinaire et à l'exploitant du médicament. Conformément à l'article 27 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'il est une personne physique, le déclarant et la personne exposée disposent d'un droit d'accès et de rectification des données les concernant. Le droit d'accès de la personne exposée s'exerce auprès du centre de pharmacovigilance vétérinaire auquel a été notifié l'effet indésirable, par l'intermédiaire du déclarant ou de tout médecin désigné par lui. Le droit d'accès du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du déclarant s'exerce auprès du centre de pharmacovigilance vétérinaire auquel a été notifié l'effet indésirable, conformément aux dispositions de la loi précitée.

CACHET DU DÉCLARANT

RÉFÉRENCES

N° de dossier :

Date :

Rapport :

DÉCLARATION A ADRESSER
AU CENTRE DE
PHARMACOVIGILANCE
VÉTÉRINAIRE DE L'ÉCOLE
NATIONALE VÉTÉRINAIRE
DE :

COORDONNÉES DU DÉCLARANT

Nom Prénom

Adresse

N° de téléphone :

Médecin Vétérinaire Pharmacien Autre

| DONNÉES SUR LA PERSONNE EXPOSÉE | | |
|---|------------------------------------|---------------------------------------|
| Nom (3 premières lettres) : | Prénom (1 ^{ère} lettre) : | Département de résidence : |
| Sexe : | Age : | Profession (si liée à l'exposition) : |
| Nature de l'exposition (contact avec animal traité, accident/erreur, dopage, tentative de suicide, toxicomanie,): | | |
| Nature et description de l'effet : utiliser le cadre au verso | | |
| Prise en charge médicale : utiliser le cadre au verso | | |
| Évolution : utiliser le cadre au verso | | |

| MÉDICAMENT(S) AU(X)QUEL(S) LA PERSONNE A ÉTÉ EXPOSÉE | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|---|---|---|---|
| Nom de spécialité | | | | |
| Forme pharmaceutique | | | | |
| Principe(s) actif(s) | | | | |
| Dosage | | | | |
| Société (titulaire et/ou exploitant) | | | | |
| Vøie d'exposition | | | | |
| Si injection accidentelle, préciser le site (doigt, main...) | | | | |
| Dose d'exposition | | | | |
| Date d'exposition | | | | |
| Durée d'exposition | | | | |
| N° d'AMM | | | | |
| N° de lot | | | | |
| Date de péremption | | | | |

ISVP

ISVP

| EFFET INDÉSIRABLE | | ÉVOLUTION | Date |
|-------------------------|--|-------------------------|------|
| Département de survenue | | Guérison sans séquelles | |
| Date de survenue | | Guérison avec séquelles | |
| | | Mort | |
| Durée de la réaction | | Inconnue | |

DESCRIPTION DE L'EFFET INDÉSIRABLE

Description de la séquence des événements y compris les modalités d'exposition aux médicaments, des signes cliniques, de leur sévérité, des examens complémentaires (laboratoire,...) et toute autre information utile :

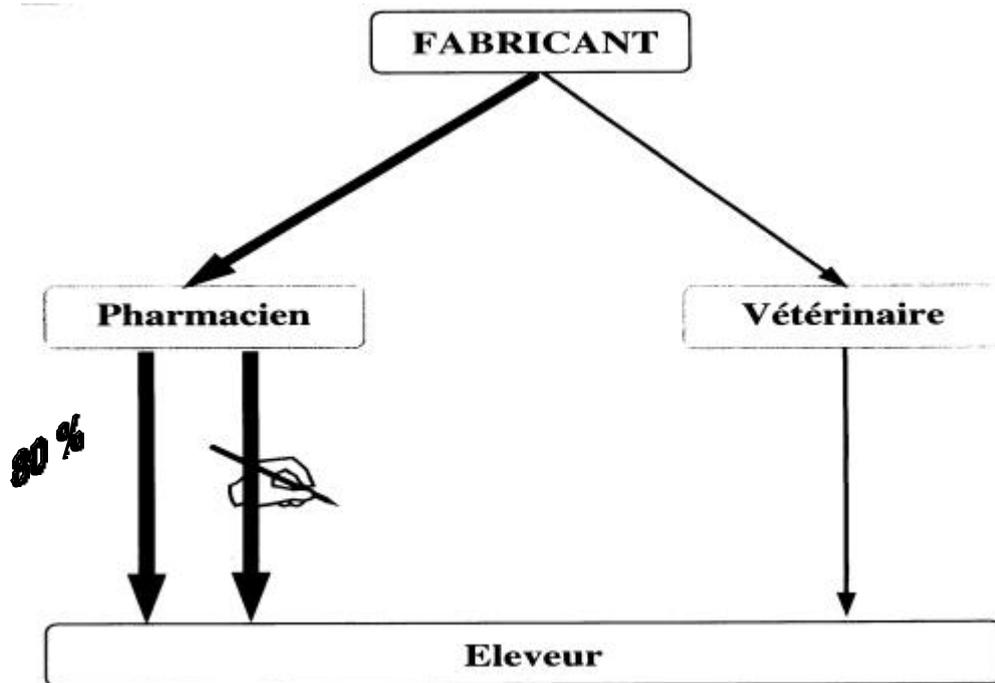
TRAITEMENT ENTREPRIS A L'APPARITION DE L'EFFET INDÉSIRABLE :

INVESTIGATIONS D'AUTRES HYPOTHÈSES :

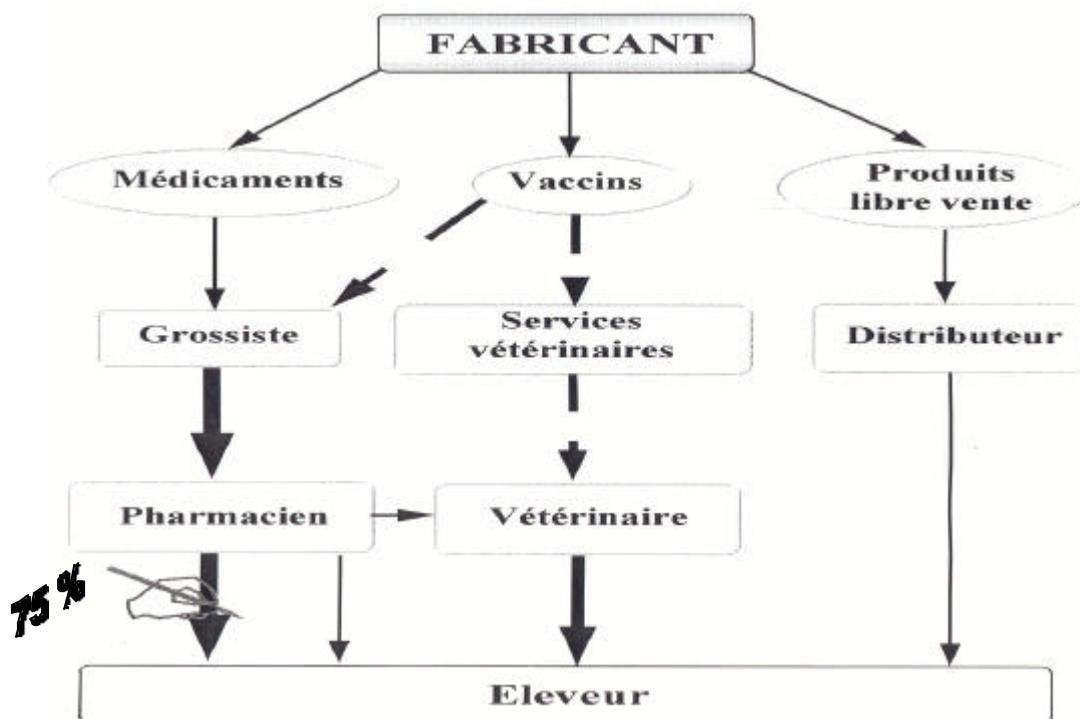
AVIS SUR LE CAS :

NOM DU DÉCLARANT, DATE ET SIGNATURE :

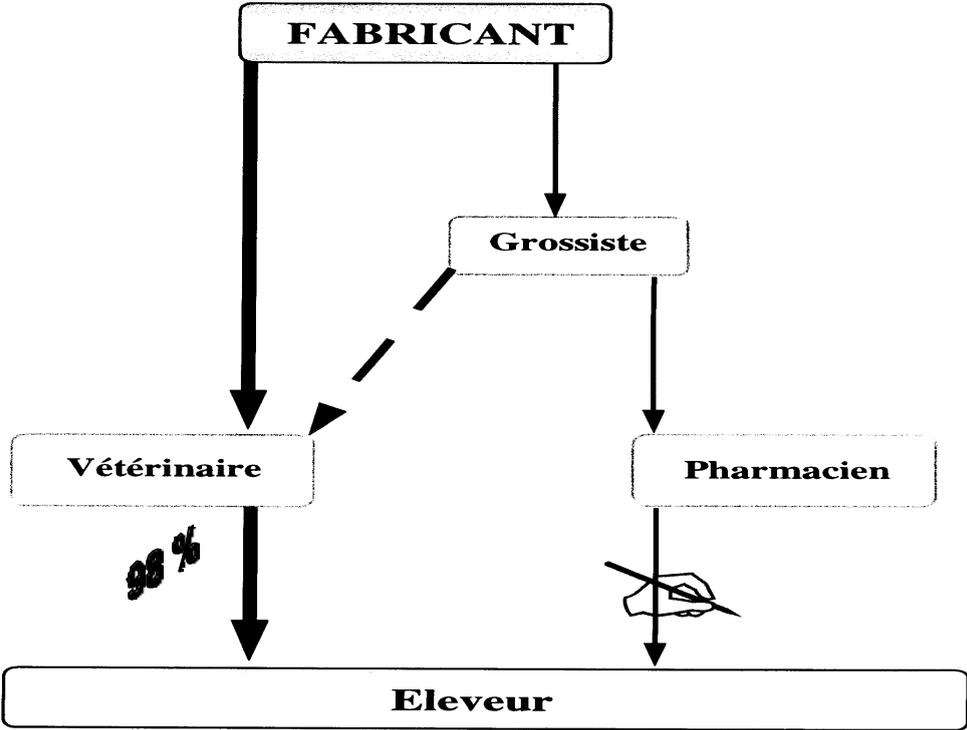
LUXEMBOURG



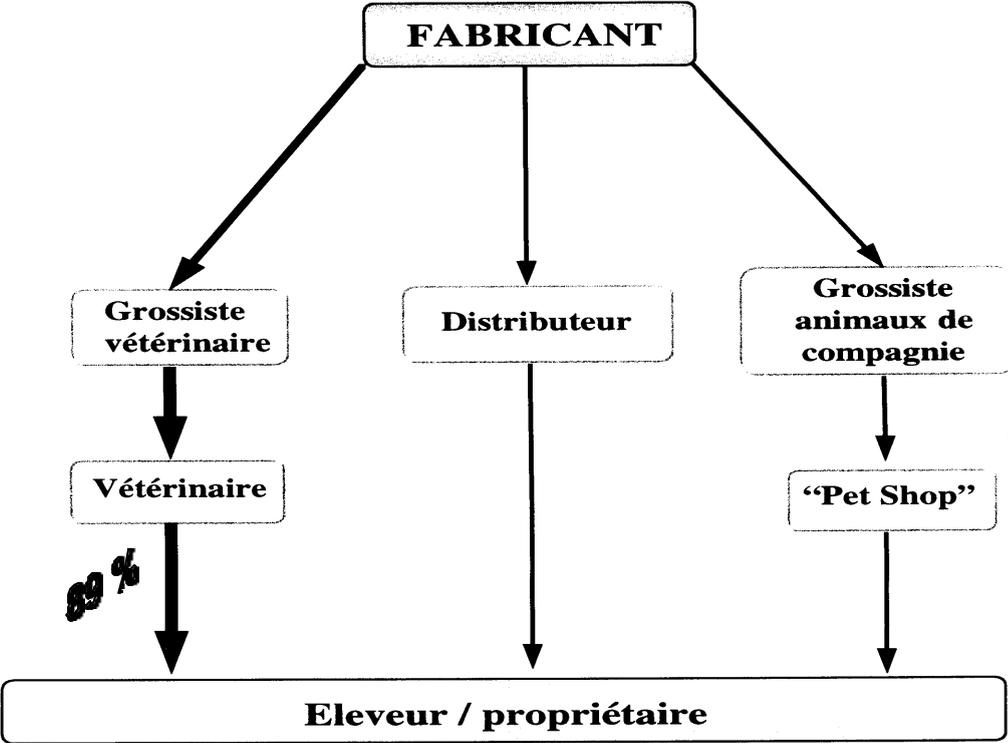
DANEMARK



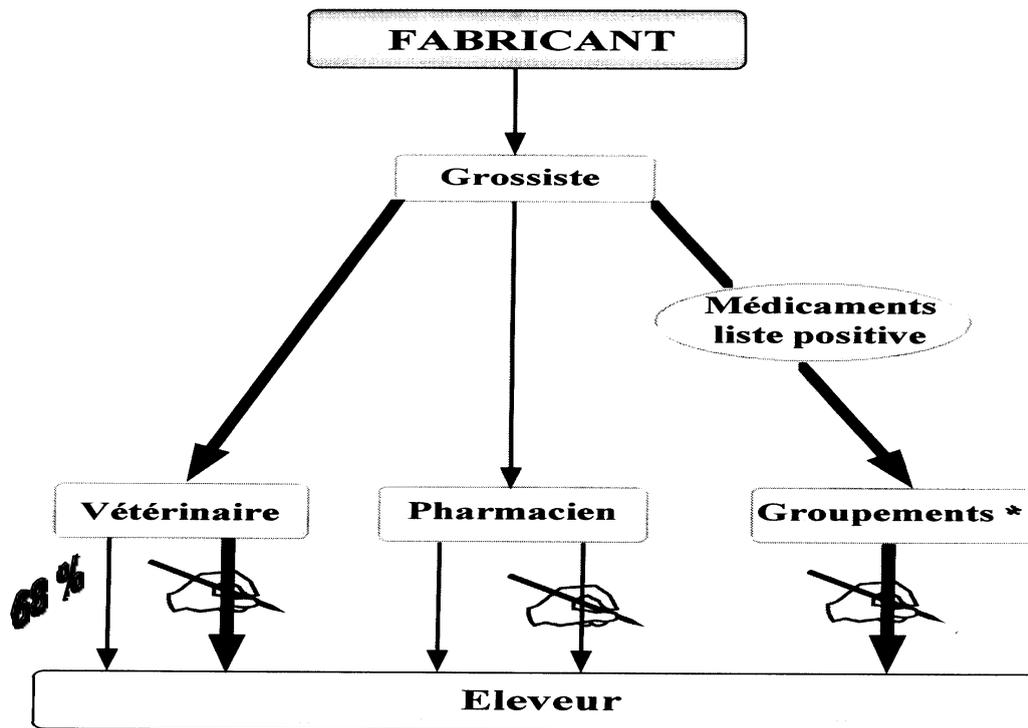
ALLEMAGNE



PAYS - BAS

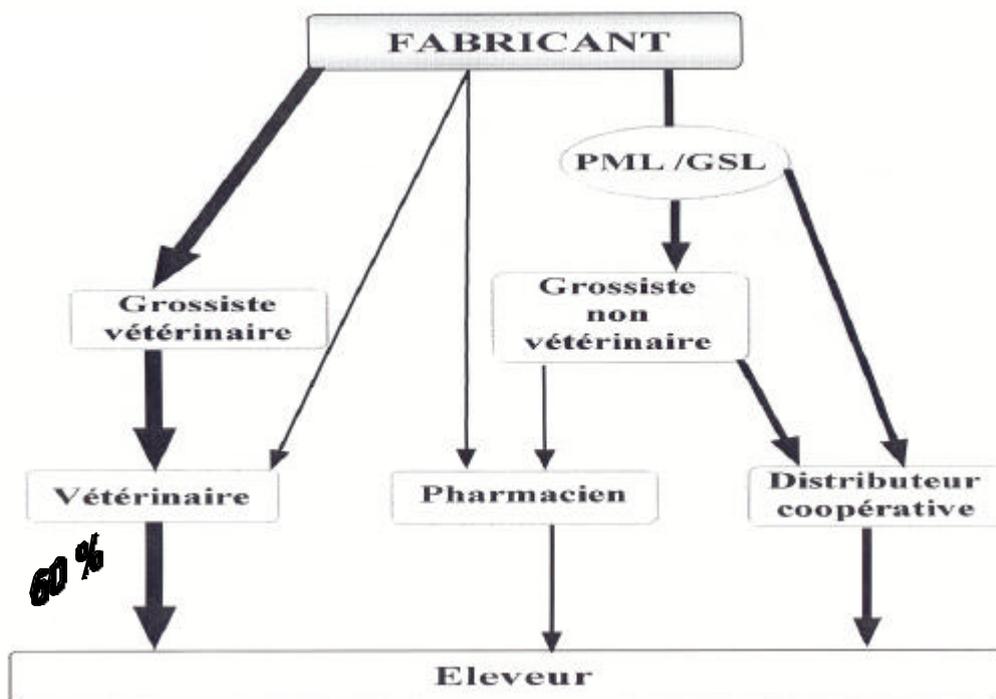


FRANCE



* avec vétérinaire ou pharmacien dans la direction technique

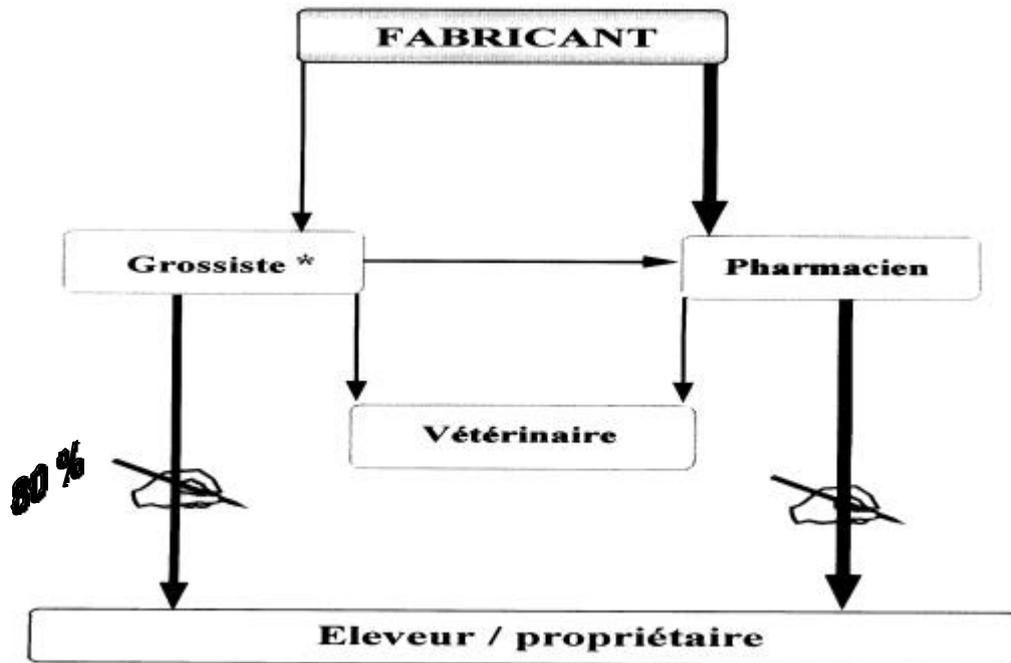
ROYAUME-UNI



PML : Pharmacy & Merchants List (médicaments à distribution contrôlée)

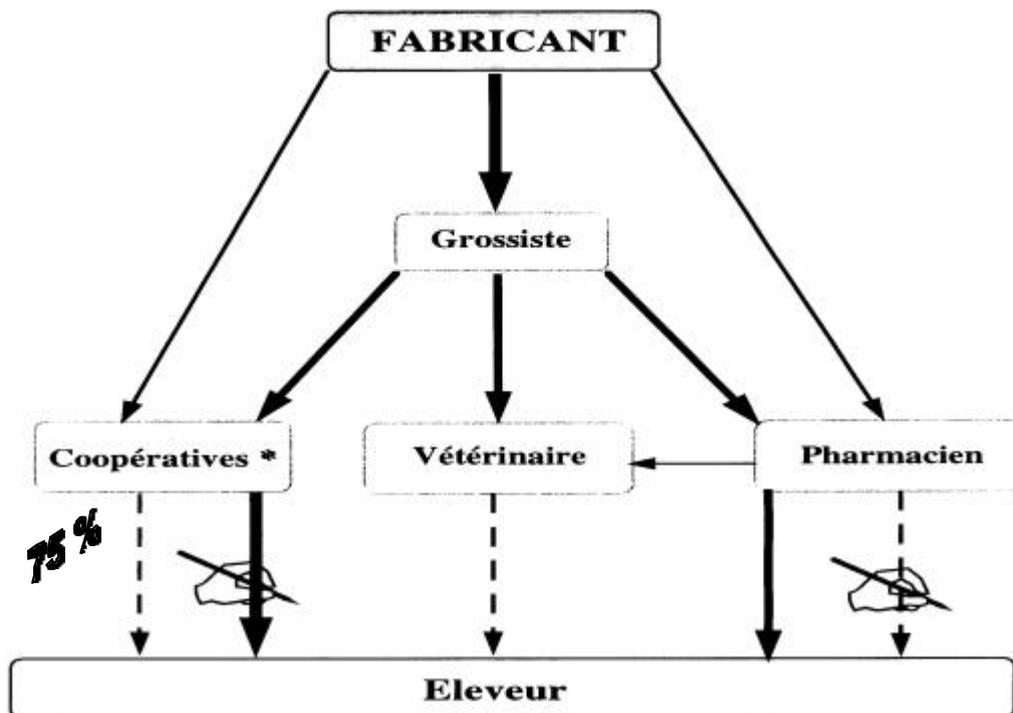
GSL : General Sales List (médicaments en vente libre)

ITALIE



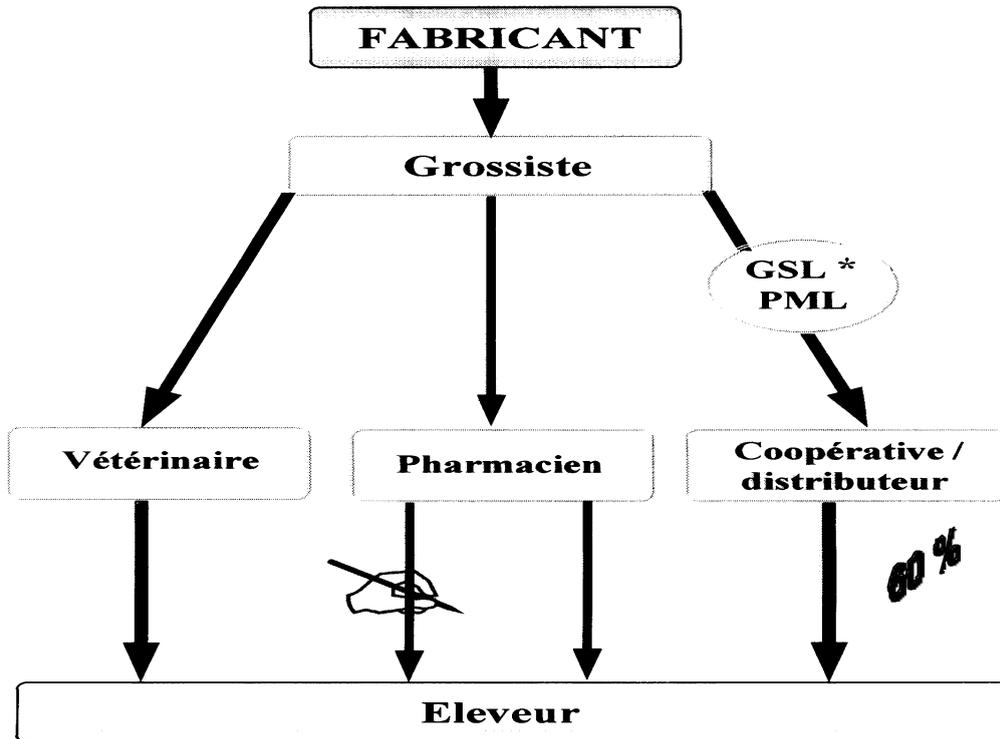
* doit avoir un pharmacien salarié

PORTUGAL

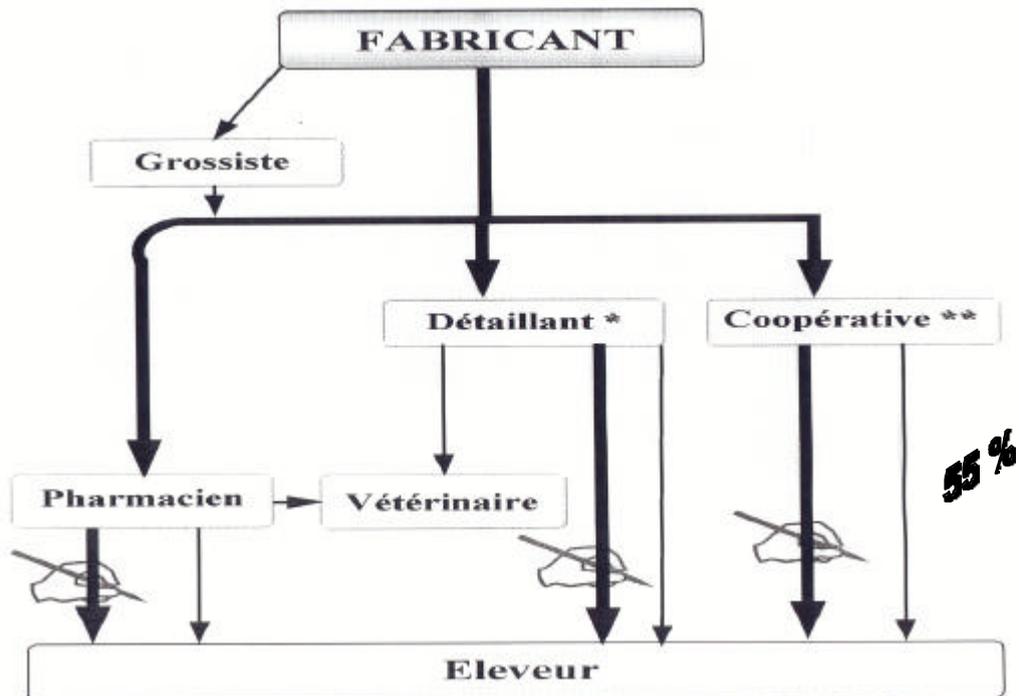


* doit avoir un pharmacien salarié

IRLANDE



ESPAGNE



* doit avoir un pharmacien salarié

** doit avoir un service vétérinaire et pharmaceutique

Annexe III

Manufacturing and Logistics Working Group

Proposal for a common identification system for veterinary medicinal and biological products in Europe

1. Objective

In September 2001, the CEESA Manufacturing and Logistics Working Group (Manulog), which is composed of senior production and/or logistics managers from 11 major multinational Animal Health companies established in Europe, decided to establish a proposal for a unique identification system of veterinary medicinal and biological products in Europe by the means of a bar code system. The objectives of this system are:

- to facilitate traceability of Animal Health products
- to be EU-wide (throughout Europe)
- to be uniform, single and simple
- to be applicable to and mandatory for all veterinary medicinal and biological products
- and thus to avoid creating non-tariff barriers by single national regulations.

By setting up a unique and transparent identification system registered in a central database available to EU and National Authorities, this proposal will improve the traceability and control of products in the Food Chain and will promote the consumers confidence in safe and high quality food products of animal origin.

This system will furthermore facilitate the recall procedures by veterinary medicinal products producers, and assist retailers, wholesalers and others in the accurate identification of the products.

2. Methodology

A subgroup of the Manulog, the Logistics Focus Group (LFG), received the following mandate from the Manulog:

- to discuss with EAN,
- to design a technically practicable system,
- to prepare a proposal for a central reference database, or, individual company product reference system.

The LFG has met 3 times between September and December 2001. The group has reviewed in detail the existing requirements in each Member State, has considered what has already been achieved by other bodies (AIEMV –FR) and has discussed possible solutions with experts and representatives of EAN. The LFG has then drafted the current proposal, which has been reviewed and approved by the Manulog.

3. Definitions

Level 1 = smallest registered unit of the product, which will have a unique logistic number in barcode.

Level 3 = shipper (i.e. box containing several units of the level 1 product)

4. PROPOSAL

a) Product and packaging

Each product (level 1) will be identified by a centrally registered unique logistic number. This number will be a 13-digit EAN number, and will be linked to the various registration numbers in the different countries.

In case of a major change of the product (variation), the product number will have to change following the regulatory requirements.

The barcode will be printed on the secondary packaging (not on the primary packaging due to the lack of space and complexity, and also because labels are not always visible / scannable all along the supply chain).

b) Structure of the barcode

EAN 13 is the widest spread and the most used bar coding in the world. The EAN code guarantees the worldwide uniqueness of the number. The EAN 13 digits represent a static number i.e. a product identification. This EAN number can also be integrated in variable barcodes like EAN 128.

It is the responsibility of each company to manage the EAN numbers. Numbers can be obtained from the national EAN office of the production site or of the company's headquarters. In certain countries (i.e. Austria), numbering rules already exists, and numbers are obtained from a local body.

The attribution of the number to each product will be the responsibility of the company under QA/QC procedures. The authorities will be able to control the proper use of the bar code by the company through the registration number and the EAN number, which will be centrally registered (*see database*).

c) Identification at level 1

Because of many practical and cost constraints, progress should be achieved in two stages, the ultimate target being an identification that includes variable information like batch number and/or expiry date. A bar code that includes batch number and expiry date would however be too long in dimensions due to lack of space on level 1.

The first stage is therefore to place a static bar code (EAN 13) representing the logistic number on level 1, which can be achieved short term and at reasonable cost.

For the final target, today's solution would require using EAN 128, but in a few years other technologies will probably be developed such as the chips technology (radio frequency identification), the RSS code (2 dimensional code by EAN) or the current datamatrix technology (2 dimension code) etc...

d) Identification at level 3

The variable bar code EAN 128 including the unique logistic number and the batch number (as a minimal information) will be printed **on the level 3 (shipper)**. However each company may decide if they wish or need to place more information on the shipper.

e) Database

All basic information about veterinary health products should be centrally stored in a database. The following information should be stored as a minimum.

- company identification
- product identification = EAN number
- product name
- registration number
- country

To store optional other information like a company catalog number or logistic information like weight or dimensions has to be discussed.

Access to the database will be granted to:

- producers (read and write), for the management of their own products.
- EU and national Authorities (read only)
- all other interested parties like veterinarians, wholesalers, vendors of software for vets (read only)

Write access to the database is restricted by security measures as only the producers are allowed to manage their own data. Whether the read access to the database should be restricted or will be public has to be discussed. The decision about restriction implements dramatic impacts on the costs of the administration of the database. Indeed, in case of restriction, a central organisation has to administer the accounts (username/password).

The data can be accessed individually by an online search for a product or by downloading entire sets of data (i.e. all data of one country).

This database will be a platform of information between the producers, the authorities and the veterinarians who will implement this information.

CEESA will be responsible for implementing and running the database on behalf of the companies.

The companies will be responsible for feeding and updating the database

Appendix:

Timelines and Actions

A) Working schedule:

- 30/1/02 proposal sent to Manulog
- 27-28/2/02 Manulog decision & agreement
- 22 May 02 presented to and adopted by FEDESA TRC
- June 02 adopted by FEDESA Board & GA, and industry proposal presented to the Authorities:
 - EAN 13 on level 1: from the day of approval by the authorities to implementation = at least 2 years
 - EAN 128 on level 3 = the same time frame as level 1
 - Database: from the day of approval by the authorities to implementation = 1 year

B) Other actions

- The Manulog will need costs estimations for:
 - setting up and maintaining the database (more or less 30.000 products)
 - managing variable accesses to the database through Internet: for 1.000 or 100.000 hits

- The inclusion of a logistics bar code on the secondary packaging (i.e. not level 1) represents a regulatory change on the pack = minor variation; it should be free of charge!

The Manulog agreed that this should be negotiated with authorities, which should not ask for a regulatory dossier, but for information only. The companies must however comply not to do any other change. If they want to combine the change with other changes the normal regulatory procedure will apply.