

Le Directeur Général

Maisons-Alfort, le 21 novembre 2016

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

relatif à un « projet de décret post-LAAF relatif à l'obligation de déclarer les antibiotiques cédés »

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L. 1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 14 octobre 2016 par la direction générale de l'alimentation (DGAL) pour avis sur un projet de décret post-LAAF relatif à l'obligation de déclarer les antibiotiques cédés.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le projet de décret, objet de la saisine, rend obligatoire la déclaration des cessions de médicaments vétérinaires contenant une ou plusieurs substances antibiotiques pour les établissements pharmaceutiques vétérinaires mentionnés à l'article L. 5142-1 du code de la santé publique ainsi que pour les vétérinaires et les pharmaciens qui ont de plus l'obligation de déclarer les cessions de médicaments à usage humain contenant une ou plusieurs substances antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire.

Ce projet de décret est pris en application de l'article L. 5141-14-1 du code de la santé publique introduit par la loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt du 14 octobre 2014.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'analyse de ce texte a été effectuée par le département autorisation de mise sur le marché et la mission des affaires juridiques et contentieux de l'Anses - Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DE L'ANMV

L'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire, Anses-ANMV, a initié un suivi des ventes d'antimicrobiens vétérinaires dès 1999. Ce suivi est réalisé sur une base volontaire en collaboration avec le Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et réactif (SIMV). Il est basé sur une déclaration annuelle des ventes d'antibiotiques par les laboratoires qui les commercialisent. Les laboratoires fournissent également une estimation de la répartition des ventes de médicaments par espèce de destination. Les informations recueillies couvrent 100 % des médicaments autorisés et commercialisés en France. Elles permettent d'avoir une vision globale des ventes d'antibiotiques et d'estimer l'exposition par espèce animale ou groupes d'espèces.

La mesure de l'utilisation médicamenteuse implique l'utilisation de différentes unités de mesure des ventes. Au travers des différents suivis nationaux, européens et de différentes enquêtes en élevage, plusieurs indicateurs de l'exposition des animaux aux antibiotiques ont été développés. Tous ont leurs propres intérêts et limites.

Deux types d'indicateurs sont calculés dans le cadre du suivi annuel des ventes :

- des indicateurs de ventes qui permettent de suivre l'évolution des quantités pondérales d'antibiotiques vendus au cours du temps (tonnage de principe actif, quantité d'antibiotiques par kilogramme animal...);
- des indicateurs d'exposition qui permettent de mieux représenter l'utilisation des antibiotiques pour traiter les animaux (ALEA¹, nombre d'ADDkg rapporté à la biomasse²...).

L'Anses-ANMV publie chaque année l'ensemble des données recueillies dans un rapport annuel des ventes des médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques détaillant de façon précise le mode de calcul de ces différents indicateurs.³

Par ailleurs, l'Anses-ANMV participe au projet européen ESVAC (European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption) qui a été lancé par l'EMA (Agence Européenne du Médicament) à la demande de la Commission Européenne, l'objectif étant d'estimer l'exposition des animaux en Europe et de permettre une meilleure analyse des évolutions de l'exposition aux antibiotiques pour les différentes espèces animales.

Enfin, la proposition de révision de la réglementation européenne publiée en septembre 2014 par la Commission européenne envisage la transmission par les Etats Membres de données de ventes et d'utilisation des antibiotiques.

L'avis de l'Anses du 11 avril 2014 n° 2011-SA-0071 sur l'évaluation des risques d'émergence d'antibiorésistance liés aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale recommande, pour préserver l'efficacité de l'arsenal thérapeutique disponible et d'optimiser son usage, de mettre en place des outils de surveillance pérennes et évolutifs de l'usage et de la résistance aux antibiotiques par espèce animale, par filière, type de production et d'affiner la connaissance jusqu'au niveau de l'élevage.

Les outils actuels doivent donc évoluer pour accompagner les efforts des professionnels qui visent à mieux et moins utiliser les antibiotiques.

¹ ALEA : Animal Level of Exposure to antimicrobials = Niveau d'exposition des animaux aux antibiotiques

² ADD = Animal daily Dose = Dose définie journalière, nombre de doses définies journalières rapportées à la biomasse

³ <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Antibiotiques2014.pdf>

3.1. Données à fournir par les établissements pharmaceutiques vétérinaires

En prenant en compte le circuit de distribution du médicament vétérinaire en France, l'Anses-ANMV n'estime pas qu'une déclaration obligatoire des cessions de médicaments contenant une ou plusieurs substances antibiotiques par les établissements pharmaceutiques tels que définis à l'article R 5142-1 du code de la santé publique (CSP), permette d'améliorer substantiellement les connaissances en matière de surveillance des antibiotiques commercialisés en France :

- Fabricants de médicaments vétérinaires (1° de l'article R. 5142-1 du CSP), importateurs de médicaments vétérinaires (2°) et dépositaires de médicaments vétérinaires (4°) :

Les fabricants et importateurs de médicaments vétérinaires ne peuvent céder les médicaments vétérinaires qu'ils fabriquent ou importent que par l'intermédiaire d'un établissement d'exploitation en application de l'article R. 5142-2 du CSP. Quant aux dépositaires de médicaments vétérinaires, ils ne cèdent les médicaments que sur ordre et pour le compte des exploitants qui sont propriétaires des médicaments vétérinaires.

Ainsi, les données susceptibles d'être fournies par les établissements pharmaceutiques vétérinaires de fabrication, d'importation et dépositaire sont donc redondantes et moins précises que celles fournies par les exploitants.

- Distributeur en gros spécialisés à l'exportation de médicaments vétérinaires (6° de l'article R. 5142-1 du CSP) :

L'objectif du suivi des ventes concerne uniquement le territoire national, il convient donc de ne pas inclure les données de vente relative aux exportations.

- Distributeur de médicaments vétérinaires antiparasitaires (7° de l'article R. 5142-1 du CSP) :

Les médicaments antiparasitaires ne contiennent pas substances antibiotiques faisant l'objet du suivi et n'entrent donc pas dans le champ d'application de l'article L. 5141-14-1 du CSP qui vise « *les médicaments vétérinaires comportant une ou plusieurs substances antibiotiques* ».

- Distributeur de médicaments vétérinaires soumis à des essais cliniques (8° de l'article R. 5142-1 du CSP) :

Les promoteurs d'essais cliniques sont tenus de faire part de leur intention à l'Anses-ANMV en application de l'article R. 5141-8 du CSP. Le dossier comporte les informations relatives aux substances actives, à la posologie et au nombre d'animaux inclus dans l'essai. L'ensemble des informations prévues dans ce projet de décret sont d'ores et déjà transmises à l'Anses-ANMV. Il n'est pas pertinent de solliciter de nouveau les opérateurs pour une information déjà détenue. De plus, le nombre d'essais cliniques est relativement faible par rapport aux volumes de vente des médicaments vétérinaires autorisés.

- Distributeur en gros de prémélanges médicamenteux (9° de l'article R. 5142-1 du CSP) :

Les distributeurs en gros de prémélanges médicamenteux cèdent les prémélanges à des établissements de fabrication d'aliments médicamenteux (11° de l'article R. 5141-2 du CSP), les données pertinentes sont donc redondantes et moins précises que celles transmises par les établissements de fabrication d'aliments médicamenteux.

- Distributeur en gros spécialisé à l'exportation de prémélanges médicamenteux (10° de l'article R. 5142-1 du CSP) et distributeur à l'exportation d'aliments médicamenteux (14° de l'article R. 5142-1 du CSP) :

L'objectif du suivi des ventes concerne uniquement le territoire national, il convient donc de ne pas inclure les données de vente relative aux exportations.

3.1.1. Données à fournir pour les exploitants de médicaments vétérinaires (3° de l'article R. 5142-1 du CSP)

En France, les exploitants de médicaments vétérinaires sont les établissements assurant la vente en gros des médicaments. Ce sont les établissements les plus à même de fournir les données relatives à la destination des médicaments, notamment quant à la répartition par espèce par le biais des remontées d'informations qu'ils disposent au sein de leur équipes commerciales. Pour les exploitants, les données nécessaires à l'Anses-ANMV pour permettre un suivi et une analyse des ventes d'antibiotiques sont les suivantes :

- Le numéro d'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique vétérinaire ;
- Le nom du médicament cédé ;
- Le libellé de la présentation ;
- Un identifiant unique de la présentation ;
- Le nombre d'unités vendues pour chaque présentation ;
- Une estimation de la répartition par espèce par présentation.

Ces données doivent faire l'objet d'une déclaration annuelle. Il doit être envisagé la possibilité pour l'Anses-ANMV sur demande spécifique d'obtenir une transmission de ces données sur un pas de temps plus réduit (transmission mensuelle par exemple).

3.1.2. Données à fournir pour les distributeurs en gros de médicaments vétérinaires (5° de l'article R. 5142-1 du CSP)

Les distributeurs en gros effectuent pour la vente aux ayants droits des médicaments vétérinaires. Ils ne disposent pas de données relatives à l'utilisation (répartition par espèces) des médicaments.

Les données à fournir dans le cadre de ce décret pour les distributeurs en gros sont :

- Le numéro d'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique vétérinaire ;
- Le nom du médicament cédé ;
- Le libellé de la présentation ;
- Un identifiant unique de la présentation ;
- Le nombre d'unités cédées par catégories d'ayant droit (domiciles professionnels vétérinaires, pharmacies d'officine).

Ces données doivent faire l'objet d'une déclaration trimestrielle. Il doit être envisagé la possibilité pour l'ANMV de demander une transmission des données sur un pas de temps plus réduit (transmission mensuelle par exemple).

3.1.3. Données à fournir pour les fabricants d'aliments médicamenteux (11°) Importateur d'aliments médicamenteux (12°) et distributeurs d'aliments médicamenteux (13°)

Les données à fournir dans le cadre de ce décret pour les fabricants d'aliments médicamenteux et les distributeurs d'aliments médicamenteux sont :

- Le numéro d'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique vétérinaire ;
- Les nom, prénom ou raison sociale et adresse de livraison du cessionnaire ;
- Le numéro d'inscription à l'ordre du vétérinaire prescripteur ;
- La date de la cession ;
- La catégorie et la sous-catégorie des animaux destinataires de l'aliment médicamenteux cédé lors d'une cession à un détenteur d'animaux ;
- Le nom et la quantité pour chaque prémélange incorporé dans l'aliment médicamenteux cédé et le taux d'incorporation du prémélange médicamenteux ;
- Le tonnage d'aliments médicamenteux ;
- Le nombre d'animaux à traiter ;
- La durée de traitement prescrite.

Ces données doivent faire l'objet d'une déclaration annuelle. Il doit être envisagé la possibilité pour l'ANMV de demander une transmission des données sur un pas de temps plus réduit (transmission mensuelle par exemple).

3.2. Données à fournir pour les ayants droits

Les objectifs principaux de l'ANMV relatifs au recueil des données de vente par les ayants droits sont de nature à permettre de :

1. Affiner les données de ventes disponibles au niveau national fournies par les établissements pharmaceutiques vétérinaires ;
2. Disposer d'informations précises sur l'utilisation des antibiotiques par espèce et catégorie d'espèce pour répondre en particulier aux demandes européennes ;
3. Disposer d'informations plus précises sur l'utilisation hors AMM (posologie, durée de traitement, espèces) et notamment sur l'utilisation hors AMM d'antibiotiques autorisés seulement en médecine humaine.

Parmi l'ensemble des informations listées dans le projet de décret, il semble important de préciser ce qui est entendu pour posologie et durée de traitement prescrite. L'objectif est de pouvoir calculer précisément la quantité d'antibiotique utilisé par traitement. Afin d'obtenir des informations complètes et comparables, les éléments à fournir sont l'identifiant unique de la présentation, la dose par prise, l'intervalle entre 2 prises, et le nombre de prises.

Il conviendrait, par ailleurs, de parler du nombre d'animaux traités ou à traiter plutôt que de la quantité d'animaux.

Certaines informations demandées ne sont pas à indiquer explicitement sur l'ordonnance telle que définie à l'article R. 5141-111 du CSP. Il est donc à craindre que ces informations soient absentes et ne puissent être déclarées par le pharmacien. Il appartient donc aux ministères de tutelles de voir s'il convient de modifier l'article R. 5141-111 afin de rendre obligatoire la mention de ces informations.

3.3. Eléments de légistique

- Sur la codification des articles :

Les articles de ce décret sont insérés dans une nouvelle section 11 du chapitre 1er du titre IV et la cinquième partie du code de la santé publique. Chaque catégorie d'établissements pharmaceutiques vétérinaires est soumise à des obligations particulières détaillées dans des sous-sections du chapitre II spécifiques à chaque catégorie. Afin de permettre une meilleure lisibilité de leurs obligations par les titulaires d'autorisation d'ouverture des établissements pharmaceutiques vétérinaires, il est proposé de les intégrer dans les deux sous-sections afférentes : « sous-section 8 Exploitation et distribution en gros des médicaments vétérinaires » et « sous-section 9 Etablissements fabriquant, important ou distribuant des aliments médicamenteux ».

Par ailleurs, la sous-section 10 du chapitre 1er du titre IV et la cinquième partie du code de la santé publique comprend près de 60 articles relatifs à la prescription et à la délivrance, à l'importation et l'exportation des médicaments vétérinaires ainsi qu'aux établissements de préparation des autovaccins. Les articles de ce projet de décret relatifs aux obligations des ayants droits pourraient être rapprochés des dispositions encadrant la délivrance des médicaments vétérinaires sous réserve que la sous-section soit structurée en sous-sections permettant d'identifier les articles ayant un lien entre eux.

Il n'est pas fait de proposition en ce sens dans l'annexe de cet avis.

- Sur les textes d'application

La forme et le contenu de la déclaration transmise par les établissements pharmaceutiques vétérinaires est fixée par décisions du directeur général de l'Anses. A l'article 2 du projet de décret, l'entrée en vigueur des dispositions des articles relatifs aux obligations des établissements pharmaceutiques vétérinaires doit tenir compte des dates de publication des décisions du directeur général de l'Anses.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Anses émet un avis favorable au projet de décret présenté sous réserve des modifications apportées en annexe.

Roger GENET

MOTS-CLES

antibiotiques, établissements pharmaceutiques vétérinaires, médicament vétérinaire, aliments médicamenteux, pharmaciens, vétérinaires.

antimicrobials, veterinary pharmaceutical companies, veterinary medicinal products, medicated feeding stuff, pharmacists, veterinarians