

2023-2024

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

**UNE NOUVELLE LÉGISLATION
EUROPÉENNE POUR LE MÉDICAMENT
VÉTÉRINAIRE EN 2022**

--

**A NEW EUROPEAN LEGISLATION ON
VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS IN
2022**

Quelles conséquences pour la pharmacie vétérinaire en France ?

Mac Artain Killian

Né le 30 novembre 1994 à Angers (49)

Sous la direction de M. NADEAU Vincent et de M. FAURE Sébastien

Membres du jury

- | Président : Mme LANDREAU Anne
- | Directeur : Mr NADEAU Vincent
- | Co-directeur : Mr FAURE Sébastien
- | Membre : Mme ABELLARD Stéphanie

Soutenue publiquement le :
24 mai 2024

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) Killian Mac Artain,
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **13 / 12 / 2023**

REMERCIEMENTS

Au bout de ce long (très long ? trop long ?) processus, est venu le moment de remercier les nombreuses personnes qui ont contribué à la réalisation de cette thèse.

Tout d'abord à mes directeurs de thèse, Monsieur Vincent Nadeau et Professeur Sébastien Faure, qui m'ont épaulé tout au long de cette rédaction avec des critiques constructives et qui ont pris de leur temps pour lire à plusieurs reprises cette thèse de règlementation vétérinaire. Ainsi que pour le courage qu'ils ont eu à la relire une fois terminée.

Aux pharmaciens qui m'ont donné mes premières opportunités,
A Madame Annabelle Cointereau, pour m'avoir accepté en tant que stagiaire de 6^{ème} année et pour avoir été mon tout premier modèle de pharmacien.

A Monsieur Quentin Gardan pour ma toute première embauche et les premiers compliments bienveillants que j'ai reçu dans ma carrière. A Monsieur et Madame Morand Delaune pour la confiance qu'ils m'ont accordé pour mon premier remplacement et ma première grande responsabilité.

Aux pharmaciens qui ont suivi avec patience l'évolution de ce travail,
A Madame Stéphanie Abellard, Madame Elodie Pichereau et Monsieur Frédéric Pichereau, pour la chance que j'ai eu de tomber sur des chefs formidables, qui me permettent de pratiquer un métier de suivi et de contact auprès de mes patients et qui m'incitent à leur procurer un sourire qu'ils ne pensaient pas être venus chercher.

Aux équipes avec lesquelles j'ai eu le plaisir de collaborer, merci pour votre gentillesse et les bons moments passés ensemble.

A mes amis, armés de rire et de patience vous m'avez aidé à avancer quand le travail stagnait et à m'en éloigner quand il le fallait...à peu de chose près. Vous me connaissez, je ne suis pas gourmand de vantardises mais s'il y a bien une chose dont je suis fier c'est de la qualité de mes amitiés. Malgré l'aboutissement de cette thèse, vous resterez ma plus grande réussite.

A Ugoline, mon ingénieur Word, merci d'avoir résolu les nombreuses coquilles de mise en forme que j'ai pu rencontrer au fur et à mesure de la constitution de cette thèse.

A Robin, maintenant que la thèse est bouclée, il ne me reste plus qu'à économiser !

To my family here and across the sea, thank you for your support.

To Mum, between the support, the proof reading, the advice, the encouragements... I have a lot of things to be thankful for. But most of all, i am thankful for the support, the advice and the encouragement you gave and will continue to give me throughout my life.

To Dad, though you are no longer with us, your memory lives on in my life through music and the thought of making you proud.

To myself, thank you for finally finishing, and living by the words :

« Kindness will always be repaid »

Plan

PLAN	4
LISTE DES ABREVIATIONS	6
INTRODUCTION	1
1. Organisation actuelle de la pharmacie vétérinaire	3
1.1. Le cycle de vie du médicament vétérinaire en France	3
1.2. L'enseignement disponible en France	6
1.2.1. L'enseignement universitaire obligatoire	6
1.2.2. L'enseignement universitaire complémentaire	7
1.2.3. Autres formations	8
2. Impact du Règlement (U.E) 2019/6 relatif au médicament vétérinaire	9
2.1. Objectifs du Règlement (U.E) 2019/6	9
2.2. Modifications règlementaires concernant principalement l'industrie	12
2.2.1. Définitions.....	12
2.2.2. Autorisation de Mise sur le Marché.....	13
2.2.3. Modifications Post-AMM	24
2.2.4. Base de données et Harmonisation des RCP	26
2.2.5. Titulaire d'Autorisation de Mise sur le Marché	27
2.2.6. Pharmacovigilance	28
2.2.7. Fabrication.....	30
2.2.8. Distribution en gros.....	32
2.2.9. Commerce parallèle	33
2.2.10. Publicité.....	34
2.3. Modifications règlementaires concernant principalement l'officine	35
2.3.1. Vente à distance.....	35
2.3.2. Ordonnance Vétérinaire.....	36
2.3.3. Les antimicrobiens.....	37
2.3.4. Les médicaments vétérinaires immunologiques	39
2.3.5. Médicaments vétérinaires homéopathiques.....	40
2.3.6. Règles d'application de la cascade.....	40
2.4. Modifications communes.....	44
2.4.1. Registres	44
2.4.2. Sanctions.....	45
3. Conséquence pour les métiers de la pharmacie.....	48
3.1. Recherche et Développement	48
3.2. Pharmaciens dans l'industrie.....	49
3.3. Pharmaciens dans la répartition.....	50
3.4. Pharmacien responsable de pharmacovigilance	51
3.5. Pharmacien dans le marketing	53
3.6. Pharmacien d'officine	53
CONCLUSION	56
BIBLIOGRAPHIE	57
TABLE DES MATIERES.....	72
TABLE DES ILLUSTRATIONS	74

TABLE DES TABLEAUX	75
ANNEXES	76
1. Annexe 1 : Tableau récapitulatif de formation obligatoire en pharmacie vétérinaire pour 8 universités françaises	76
2. Annexe 2 : Tableau comparatif des D.U de pharmacie vétérinaire en France	77
3. Annexe 3 : Les modalités complètes de la délivrance en pharmacie de médicaments vétérinaires sous ordonnance	78
4. Annexe 4 : Tableau récapitulatif de jurisprudence de l'Ordre National des Pharmaciens concernant des affaires dont le chef d'accusation principal est un manquement à la législation sur la pharmacie vétérinaire, sur les 20 dernières années	86

Liste des abréviations

AIEMV :	Association Interprofessionnelle d'Etude du Médicament Vétérinaire
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANMV :	Agence Nationale du Médicament Vétérinaire
ANDPC :	Agence Nationale du Développement Professionnel Continu
ANSES :	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
BPD :	Bonnes Pratiques de Distribution en gros
BPF :	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPPV :	Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance
CSP :	Code de Santé Publique
DPSP :	Dossier Permanent du Système de Pharmacovigilance
DU :	Diplôme Universitaire
EMA :	<i>European Medical Agency – Agence Européenne du Médicament</i>
LMR :	Limite Maximale de Résidus
MESR :	Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
PSE :	Programme Sanitaire d'Elevage
TA :	Temps d'Attente
UE :	Unité d'Enseignement
VICH :	Coopération internationale sur l'harmonisation des exigences techniques applicables à l'enregistrement des médicaments vétérinaires

Introduction

Que ce soit par les débuts de la domestication il y a au moins 15 000 ans avec les loups (1) ou par la création de l'agriculture au Néolithique, le lien entre l'Homme et l'Animal remonte aux temps préhistoriques. Qu'il soit compagnon de chasse ou bétail pour l'élevage, l'animal occupe une place prépondérante dans la société humaine et de ce fait sa survie et sa bonne santé deviennent des prérogatives (2).

Dès l'apparition de l'écriture, on retrouve des inscriptions dévoilant les premiers pas en matière de médecine vétérinaire (3). Bien que la pratique soit plus ancienne, ces témoins montrent l'importance d'animaux bien portants, la corrélation avec notre santé et la nécessité de transmettre ces savoirs.

Il faut cependant attendre plusieurs millénaires avant qu'un ouvrage traite de la « *Pharmacie Vétérinaire* » telle qu'on l'entend aujourd'hui (4). En 1809, Jacques-Philippe LEBAS publie la première de quatre éditions grâce à une collaboration entre deux professions naissantes : vétérinaire et pharmacien. (5)

Très vite on s'interroge sur l'exercice de la pharmacie vétérinaire, à qui revient ce rôle ? cette responsabilité ? La question date de presque deux siècles et déjà les avis divergent.

En effet dès 1839, une commission chargée de réviser les lois sur la pharmacie et la médecine statue en faveur d'une délivrance exclusivement pharmaciennne. Pour elle, la pratique non-professionnelle (par des non diplômés d'école vétérinaire), permise par la loi est encore trop répandue et la double fonction prescripteur-fournisseur est un conflit d'intérêt majeur. (6)

La même année, une affaire oppose un pharmacien et son vétérinaire voisin. Le premier accusant le second d'exercice illégal de la pharmacie. La Cour royale de Paris est sollicitée comme cour d'appel pour arbitrer une nouvelle fois le dossier. Elle confirme le jugement précédent du Tribunal Civil de Corbeil qui estime que le pharmacien, n'étant pas obligé d'étudier la pharmacie vétérinaire au cours de ses études, ne possède pas les connaissances suffisantes pour être seul distributeur des médicaments vétérinaires. Le vétérinaire est donc dans son *droit* de distribuer des médicaments que lui, en revanche, a étudié. De plus, les lois en vigueur n'admettent un monopole du pharmacien sur le médicament que pour les traitements destinés aux humains. (7)

Qu'une commission soit chargée de produire un avis ou que plusieurs cours de justice se prononcent sur la question, aucune législation n'est rédigée pour aboutir à un consensus. Hormis les vaccins et certaines substances vénéneuses soumises à une réglementation spécifique, l'acquisition et la distribution des traitements vétérinaires ne sont pas encadrées.

Il faut attendre 1975 et quelques scandales sanitaires, notamment l'affaire du veau aux hormones¹, pour que la législation française intègre dans son code de santé publique un article fixant les droits des différents acteurs dans le monde de la pharmacie vétérinaire. De ces règles découle un système, celui que nous employons de nos jours. (9)

La mise en place du Règlement Européen 2019/6 du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires en janvier 2022 a-t-il un impact sur ce modèle actuel de la pharmacie vétérinaire en France ?

Afin de répondre à cette problématique, la première partie de la thèse abordera les grandes lignes de l'organisation actuelle du système ainsi que l'enseignement dispensé aux pharmaciens d'officine. Le cœur de la thèse sera ensuite abordé dans une deuxième partie, avec l'étude des différences entre réglementation européenne et droit français. Puis elle établira les conséquences qui en découlent pour les différents acteurs pharmaceutiques au sein de leur structure.

¹ Au cours des années 80, l'UFC (Union Fédérale des Consommateurs) lance le boycott des « veaux aux hormones » suite à la publication de données scientifiques inquiétantes sur l'utilisation d'hormones de croissance en élevage. Bien que les faits soient postérieurs à 1975, ils marquent une prise de conscience générale de l'impact alimentaire sur la santé. (8)

1. Organisation actuelle de la pharmacie vétérinaire

1.1. Le cycle de vie du médicament vétérinaire en France

Le médicament vétérinaire suit un circuit très semblable au médicament humain (cf. figure 1). Il commence par une phase de recherche fondamentale pour cibler une molécule prometteuse dans une indication donnée. Après un investissement conséquent (plusieurs dizaines de millions) le laboratoire entame la phase de développement qui se subdivise en plusieurs étapes.

Premièrement, l'étude des données pharmaceutiques fournit des informations sur les caractéristiques physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques de la substance. Dans cette étape, une attention particulière est portée en médecine vétérinaire à l'étude de la galénique. Elle permettra de déterminer la formule la plus stable ainsi que la voie d'administration. A la différence des traitements humains, le médicament vétérinaire peut être utilisé chez plusieurs espèces avec des métabolismes, des tailles et des poids très variables. En conséquence plusieurs formes contenant différentes formules sont souvent développées pour apporter aux vétérinaires un arsenal thérapeutique adapté. (10)

Ensuite des études précliniques sont menées pour établir la pharmacodynamie, la pharmacocinétique et la tolérance de la molécule. Si les résultats sont favorables, des études cliniques seront entreprises afin d'étudier les effets du médicament à doses thérapeutiques. On cherche à mesurer l'efficacité et la sécurité dans des conditions de terrain normales. En parallèle, des essais sont menés pour démontrer l'innocuité de la substance, non seulement pour l'animal ciblé mais aussi pour l'environnement dans lequel la substance risque d'être disséminée ainsi que pour la personne qui est amenée à la manipuler. De plus, les traitements vétérinaires peuvent être à destination d'animaux de rente dont les denrées alimentaires peuvent contenir des traces non négligeables et potentiellement dangereuses pour le consommateur. Par conséquent, en plus des essais d'innocuité commun au médicament humain, des tests d'écotoxicité, de toxicité humaine (manipulation, impact sur la flore digestive...) et une étude des résidus doivent être réalisés. De cette dernière est déduite la Limite Maximale de Résidus (LMR) un paramètre critique et spécifique au médicament vétérinaire. (11)

Si l'efficacité et la sécurité du médicament permettent un rapport bénéfice-risque favorable. Un dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est alors constitué et présenté à une commission qui valide ou non cette AMM. Plusieurs voies sont possibles pour les traitements vétérinaires : (12)

- « Centralisée » : demande formulée auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) : pour une autorisation dans tous les États membres.

- « Nationale » : demande faite auprès de l'ANMV-ANSES (Agence Nationale du Médicament Vétérinaire, branche de L'Agence Nationale pour la Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) pour une autorisation en France.
- « Décentralisée » : autorisation dans les États membres auprès desquels une demande d'AMM a été déposée, après examen d'un rapport d'évaluation formulé par une des autorités interrogées.
- « Reconnaissance mutuelle » : autorisation dans un État membre d'un médicament autorisé par procédure nationale dans un autre Etat membre. Dans ce cas, l'autorité qui a octroyé l'AMM nationale met à disposition un rapport d'évaluation.

Après obtention d'une AMM, la production à échelle industrielle est lancée et tout comme les traitements humains elle doit respecter les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Une procédure qualité doit être utilisée et la traçabilité de chaque produit assurée. Les lots fabriqués doivent être validés par le contrôle qualité avant distribution. (13)

Grossistes répartiteurs et laboratoires se partagent l'acheminement aux professionnels autorisés à délivrer le médicament vétérinaire. A cet embranchement le médicament peut prendre trois voies différentes (14):

La première et la plus utilisée est la délivrance par les vétérinaires. Ils sont autorisés à délivrer les traitements, « lorsqu'il s'agit des animaux auxquels ils donnent personnellement leurs soins ou dont la surveillance sanitaire et les soins leur sont régulièrement confiés ». En d'autres termes, les vétérinaires ne peuvent pas tenir « officine ouverte ». De la même façon, un vétérinaire ne peut dispenser des traitements à usage humain même s'il en est le prescripteur.

Les pharmaciens quant à eux, jouissent du droit de délivrance le plus large mais paradoxalement le moins utilisé. Ils peuvent délivrer à tout propriétaire, la grande majorité des traitements vétérinaires sous présentation d'une ordonnance lorsque celle-ci est nécessaire. Un pharmacien peut être amené à délivrer un médicament pour un animal de rente mais ce cas de figure reste occasionnel, en particulier dû à l'existence d'un troisième ayant-droit.

Des groupements d'éleveurs agréés peuvent délivrer à leurs adhérents une liste, dite « positive », de traitements spécifiques. Elle est formulée par le ministère de l'agriculture et de la santé et modifiée périodiquement par arrêté. Cet accès facilité permet la mise en

œuvre des Programmes Sanitaires d'Élevages² (PSE). Cependant les médicaments soumis à prescription doivent impérativement être délivrés sous présentation d'une ordonnance. (15)

Une fois le médicament sur le marché, la sécurité et l'efficacité du médicament sont surveillées par la pharmacovigilance. Cette mission est menée en France par l'ANMV qui surveille les effets indésirables de la substance chez l'animal, sur l'environnement, et chez l'Homme. Toute information sur une diminution de l'efficacité à dose thérapeutique et la présence de résidu dans les denrées sont des éléments supplémentaires qui concernent spécifiquement la pharmacovigilance vétérinaire. (16)

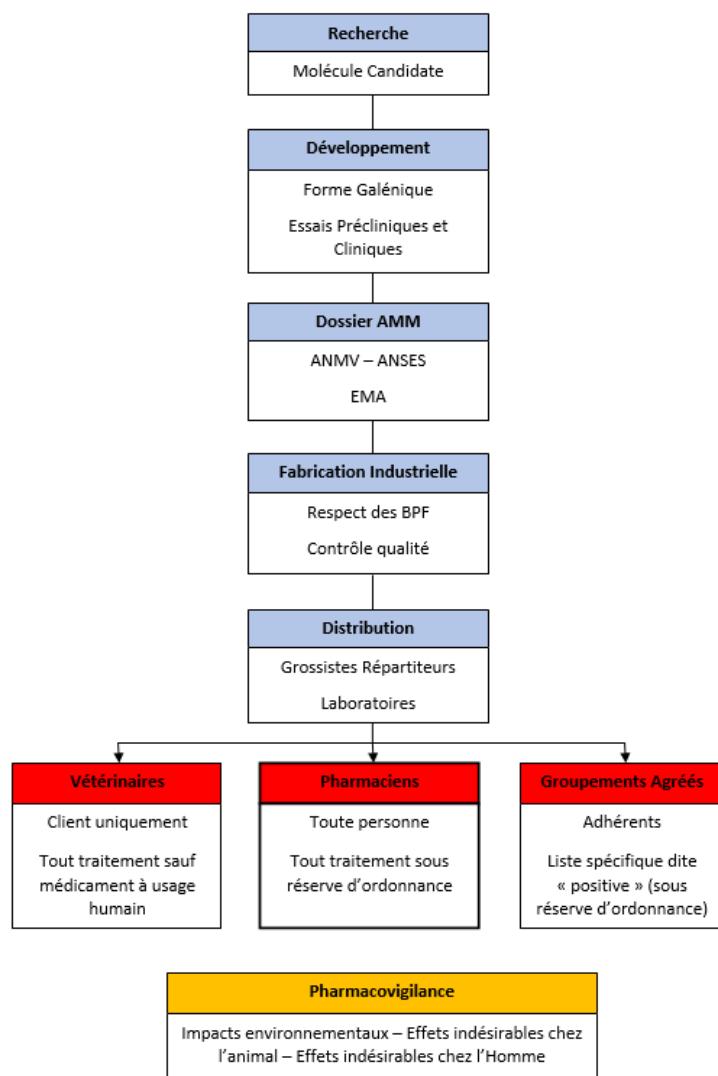


Figure 1: Organigramme de la pharmacie vétérinaire française (source : créé par l'auteur de la thèse)

² L'ensemble des interventions qui doivent être réalisées systématiquement dans un but prophylactique sur l'ensemble d'un troupeau, lot ou bande d'animaux, selon un calendrier préétabli en fonction des pathologies dominantes et des aléas climatiques de la zone géographique.

1.2. L'enseignement disponible en France

1.2.1. L'enseignement universitaire obligatoire

Le bulletin officiel n°20 du 16 Mai 2013 du ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (MESR) fixe le contenu des programmes nationaux. La pharmacie vétérinaire fait partie du module « Activités spécialisées à l'officine » aux côtés de l'homéopathie et de la dermocosmétologie. Pour ces trois disciplines les universités doivent aborder : « Bon usage et risques des médicaments et autres produits de santé (galénique, usages et limites, propriétés thérapeutiques et toxicité) » avec une précision pour la pharmacie vétérinaire « (animaux domestiques et de rente) (17). Ces trois matières semblent donc être mises à égalité d'importance pour l'enseignement supérieur. Bien que les deux premières soient des outils essentiels à la pratique officinale, leur utilisation inappropriée n'engendre pas les mêmes conséquences en termes de sécurité sanitaire.

Même s'il met en avant certaines notions, ce bulletin ne fait qu'énoncer les grandes lignes selon lesquelles les universités doivent structurer leur programme. Elles sont donc libres d'en créer le contenu ainsi que de décider du temps qui lui sera dédié.

Lorsque l'on compare différents programmes de pharmacie vétérinaire (cf. Tableau récapitulatif de formation obligatoire en pharmacie vétérinaire pour 8 universités françaises – Annexe 1), on s'aperçoit qu'elle est généralement traitée en 5^{ème} année de la filière officine et se cantonne généralement à une vingtaine d'heures de formation. Le temps consacré sur le sujet semble court et inadéquate lorsque l'on prend en considération le statut juridique des pharmaciens dans le milieu, ainsi que la complexité du monde vétérinaire qui s'adapte à plusieurs espèces.

De plus, on peut constater que la durée de la formation obligatoire est très variable. Allant de la dizaine d'heures à Caen et à Grenoble alors qu'elle dépasse la vingtaine à Lille. Ces formations peuvent difficilement offrir le même socle de connaissances aux étudiants français ni traiter correctement les grandes lignes énoncées dans le bulletin officiel.

Ce temps alloué à la pharmacie vétérinaire dans les universités semble être en lien avec la part des officines dans le marché de la santé animale. En grande majorité les Français se fournissent auprès de leur vétérinaire pour les médicaments destinés à leurs compagnons ou leurs élevages (cf. figure 2 – Répartition du marché en fonction des ayants droits). L'enseignement est donc proportionnel à l'implication des pharmaciens dans le milieu. Une tendance qui n'a pas de raison de changer étant donné que les jeunes pharmaciens sortent de la faculté avec une étiquette justifiée d' « expert du médicament » (18), sans pour autant être expert du médicament vétérinaire.

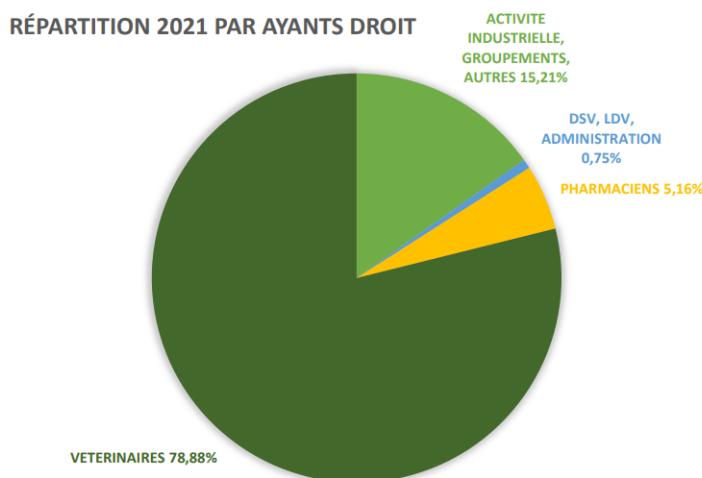


Figure 2: Répartition du marché en fonction des ayants droits en 2021 / source : AIEMV (Association Interprofessionnelle d'Etude du Médicament Vétérinaire)

Cette qualité envers le médicament humain nous vaut la fidélité et la confiance de nos patientèles, ainsi qu'une mesure de respect de la part des médecins avec lesquels nous collaborons. Si au contraire l'enseignement obligatoire consacrait un temps plus conséquent à la formation en pharmacie vétérinaire, la profession se donnerait les moyens d'évoluer aux yeux du public et des vétérinaires.

En effet, des connaissances approfondies semblent primordiales pour assurer une délivrance sécurisée et pour honorer la responsabilité qui s'en accompagne.

1.2.2. L'enseignement universitaire complémentaire

Quatre universités offrent néanmoins un complément de formation pour les pharmaciens désireux de renforcer leurs connaissances en pharmacie vétérinaire. Sous forme de Diplômes Universitaires (D.U), ils permettent de consolider les acquis et d'élargir les connaissances du milieu, souvent confinés aux animaux de compagnie en enseignement obligatoire (cf. Annexe 1). Une formation de trois semaines comprenant une centaine d'heures est généralement nécessaire pour valider le D.U. (cf. Tableau comparatif des D.U de pharmacie vétérinaire en France – Annexe 2). L'attractivité de ces D.U perdure (19) et peut potentiellement s'intensifier. En effet, ces dernières années on observe une tendance à la désertification du milieu rural par les vétérinaires (20). Si la tendance venait à se confirmer, le pharmacien se retrouverait comme étant le professionnel de santé animal le plus proche dans certaines zones.

1.2.3. Autres formations

Dans le cadre de la formation continue, plusieurs organismes proposent des formations en ligne. Potentiellement prises en charge, elles permettent de parfaire les connaissances et d'améliorer la qualité de la prise en charge à la pharmacie (21). Il faut cependant privilégier les sites accrédités par l'Agence Nationale du Développement Professionnel Continu (ANDPC).

Certains sites reconnus peuvent également fournir une information fiable et des fiches conseils portant sur des pathologies et des produits fréquemment rencontrés au comptoir (22). Bien entendu on retrouve aussi les laboratoires spécialisés qui, lors de leurs déplacements en pharmacie, interviennent auprès des équipes pour la présentation de nouveaux produits et des conseils associés.

2. Impact du Règlement (U.E) 2019/6 relatif au médicament vétérinaire

Plusieurs textes ont marqué l'évolution de la législation vétérinaire depuis les années soixante. La loi du 29 mai 1975, en plus de définir les ayants droits du milieu, définit le médicament vétérinaire, instaure l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), établit les bases de la traçabilité et met fin au colportage dans un délai de cinq ans. Les colporteurs se rendaient directement auprès des éleveurs et des particuliers pour vendre aliments et médicaments vétérinaires sans contrôle ni traçabilité. Le premier anabolisant est interdit avec la loi du 27 novembre 1976 qui encadre l'utilisation des œstrogènes en médecine vétérinaire. Il faut attendre la loi du 16 juillet 1984 pour que d'autres anabolisants soient interdits et que le principe de la liste positive soit mieux défini (23). Enfin ce n'est qu'en 2006, que l'Union européenne interdit l'utilisation de tout antibiotique comme promoteur de croissance dans les élevages européens (24).

La législation, qui se structurait principalement autour des intérêts économiques du secteur agricole, bascule dans une optique de protection de la santé publique. Une vision partagée et approfondie par le Règlement (U.E) 2019/6.

2.1. Objectifs du Règlement (U.E) 2019/6

La nouvelle règlementation européenne du Parlement européen et du Conseil publiée au journal officiel le 11 décembre 2018 et entrée en application le 28 janvier 2022, énonce les modifications apportées à la pharmacie vétérinaire et se décline en trois règlements distincts. (25)

Premièrement, le règlement 2019/6 relatif au médicament vétérinaire. Il abroge l'ancienne directive européenne 2001/82/CE. Le plus conséquent des trois, il aborde chaque étape du cycle de vie du médicament vétérinaire de la recherche à l'élimination. Deux thèmes s'en dégagent principalement : promouvoir le développement du marché intérieur et améliorer la sécurité et la qualité du médicament vétérinaire sur le territoire européen. (26)

L'Union cherche à profiter des liens économiques préexistants entre ses pays membres pour améliorer le marché du médicament vétérinaire. Bien qu'il soit négligeable face au marché européen du médicament humain (environ 316 milliards de dollars en 2021 (27) contre à peine 8 milliards de dollars pour la santé animale globale en 2022 (28)), le médicament vétérinaire ne cesse de progresser. Sur la décennie 2011-2021, le top vingt

des entreprises représentant près de 85% du marché global, enregistre un taux moyen de croissance annuelle de 9.4% (29). Cette progression industrielle s'accompagne d'une augmentation conséquente d'animaux de compagnie sur le territoire européen et d'une tendance plus dépensiére des propriétaires à leur égard. S'élevant à 33,5 milliards en 2016, ce budget a considérablement évolué pour atteindre 51,2 milliards de dollars en 2021 (29). Le législateur européen identifie le marché comme un secteur prometteur, il est donc dans son intérêt de lui apporter des outils facilitant son développement.

Néanmoins, par ses caractéristiques singulières, le marché du médicament vétérinaire possède plusieurs facteurs limitants. En effet, il concerne plusieurs espèces avec des métabolismes, des poids et des tailles très variables. L'investissement placé sur une molécule dans une indication donnée, se retrouve fractionné par les différentes espèces potentiellement concernées à la différence du médicament humain. De plus, la cible du traitement, par la taille de la population animale touchée ou par le taux d'incidence de la maladie, est parfois trop réduite pour motiver l'investissement. Le règlement a pour objectif de limiter ces freins en réduisant la charge administrative, en facilitant l'accès à l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour des marchés limités et en élargissant l'accès aux médicaments autorisés dans les différents pays membres (30). Un ensemble de mesures visant à améliorer l'offre de soin disponible au sein de l'Union qui permettra d'impacter positivement le fleurissement du marché.

Le second thème d'importance abordé dans le règlement 2019/6 concerne la qualité et la sécurité du médicament vétérinaire. Depuis plusieurs années, les institutions mondiales et européennes basent leurs approches législatives sur le concept « *One Health* » (31). C'est un principe selon lequel les santés humaine, animale et environnementale sont interdépendantes et étroitement liées. Il est donc nécessaire d'apporter des solutions qui répondent aux problèmes de chaque facette sans qu'elles soient au détriment des autres. Une meilleure qualité et sécurité du médicament vétérinaire apporte donc des bénéfices sur le plan de la santé animale qui se répercutent sur notre santé et celle de notre environnement.

L'antibiorésistance est l'exemple de choix pour illustrer ce concept et la lutte contre celle-ci est au cœur du règlement. Selon les différents rapports de O'neil, elle est identifiée comme une des menaces principales pour la santé humaine. Dans ces travaux on estime qu'au niveau mondial, elle peut être à terme responsable de la mort de dix millions d'individus et couter cent billions de dollars en frais médicaux par an (32). Il semble alors évident d'adopter des stratégies visant à freiner ce phénomène. En très bonne voie depuis plusieurs années, la France est reconnue comme un des meilleurs exemples en matière de réduction de consommation d'antibiotiques chez les animaux (33). Divers plans *Ecoantibio* au fil des années (1^{er} 2012-2017 2^{ème} 2017-2022 3^{ème} à suivre) ont permis de diminuer significativement une consommation qui se situait déjà dans la moyenne basse européenne

(34). Avec la mondialisation, les pathologies infectieuses deviennent rapidement des préoccupations transfrontalières, il est donc primordial d'adopter des stratégies communes sur l'ensemble du territoire européen. Le règlement 2019/6 accentue cette lutte contre l'antibiorésistance en apportant de nouvelles mesures collectives sur la mise sur le marché et l'utilisation des antimicrobiens.

L'harmonisation des RCP et la création de banques de données sur le médicament permettent de récolter sur l'ensemble du territoire européen des informations et de les rendre accessibles aux professionnels de santé. Le règlement facilite l'accès et la circulation des médicaments vétérinaires, mais pour assurer le bon usage de ces derniers, les professionnels et dans une certaine mesure le public, doivent avoir à une information claire et pertinente pour garantir la sécurité de l'animal et du manipulateur. Dans ce sens, la nouvelle législation prévoit une banque de données regroupant les RCP harmonisés des médicaments disponibles dans l'Union ainsi qu'une banque de données communes en matière de pharmacovigilance. Les fabricants et distributeurs habilités par l'UE seront eux aussi répertoriés dans des banques de données européennes.

Deuxièmement, le règlement 2019/4 concernant la fabrication, la mise sur le marché et l'utilisation d'aliments médicamenteux pour animaux, modifiant le règlement (CE) n° 183/2005 du Parlement européen et du Conseil et abrogeant la directive 90/167/CEE du Conseil (35).

Il aborde les mêmes thématiques que le règlement 2019/6 mais cette fois concernant les aliments médicamenteux. Depuis le 28 janvier 2022 ils ne sont plus considérés comme appartenant aux catégories de médicament vétérinaire en tant que tel. Pour ce nouveau statut il est important de fixer des normes de sécurité et de qualité adéquates pour garantir la santé animale, humaine et environnementale. Des modifications sont apportées au niveau de la fabrication, de la distribution, du transport et de l'entrepôt des aliments médicamenteux notamment pour limiter le risque de contamination croisée. La prescription et l'étiquetage sont également réformés pour répondre à ce nouveau statut juridique.

Enfin, le règlement 2019/5 modifiant le règlement (CE) n° 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne des médicaments (36).

Il confère à la Commission et à l'Agence, l'autorité et le droit d'exercer leurs fonctions vis-à-vis du médicament vétérinaire et des nouvelles procédures mentionnées dans les règlements 2019/6 et 2019/4 sur le territoire de l'Union.

2.2. Modifications règlementaires concernant principalement l'industrie

L'intégration du règlement européen sur le médicament vétérinaire dans le code de santé publique (CSP) est instituée en grande partie par l'ordonnance n° 2022-414 du 23 Mars 2022 (37). D'autres décrets et ordonnances du Conseil d'Etat sont attendus pour compléter la transition.

2.2.1. Définitions

Le cadre du règlement 2019/6 redéfinit un certain nombre de notions fondamentales en pharmacie vétérinaire, essentielles à la compréhension des articles énoncés (38).

La définition du médicament vétérinaire est désormais indépendante du médicament humain. Répondant à une législation et un cadre différents, cette définition peut maintenant englober juridiquement les substances utilisées pour l'euthanasie.

« Toute substance ou association de substances qui remplit au moins l'une des conditions suivantes : elle est présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales ; elle a pour but d'être utilisée chez l'animal ou de lui être administrée en vue de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ; elle a pour but d'être utilisée sur des animaux en vue d'établir un diagnostic médical ; elle a pour but d'être utilisée pour l'euthanasie d'animaux »

La lutte contre l'antibiorésistance représente une menace majeure à l'échelle mondiale, mais c'est bien une résistance aux traitements des pathologies infectieuses dans leur globalité qui inquiète les organismes de santé internationaux depuis plusieurs décennies. Le règlement instaure des mesures supplémentaires au plan d'action déjà en place en Europe (39). Elles concernent l'usage correcte et raisonné des antimicrobiens tel que défini à l'article 4 comme étant « toute substance ayant une action directe sur les micro-organismes et utilisée pour le traitement ou la prévention d'infections ou de maladies infectieuses, dont les antibiotiques, les antiviraux, les antifongiques et les antiprotozoaires »

Afin d'éviter toute ambiguïté sur les notions de *prophylaxie* et de *métaphylaxie* qui pourraient engendrer des variations dans l'application des nouvelles règles européennes, le règlement apporte ses propres définitions, respectivement :

« L'administration d'un médicament à un animal ou à un groupe d'animaux avant l'apparition de signes cliniques de maladie, dans le but d'empêcher qu'une maladie ou une infection se déclare »

« L'administration d'un médicament à un groupe d'animaux après qu'un diagnostic d'une maladie clinique a été établi pour une partie du groupe, dans le but de traiter les animaux cliniquement malades et d'enrayer la propagation de la maladie aux animaux en contact étroit avec les animaux malades et exposés au risque de contamination, et qui peuvent déjà être infectés de manière subclinique »

La séparation des définitions juridiques du médicament vétérinaire et humain démontre une volonté européenne de séparer leurs législations respectives et admet la singularité du monde vétérinaire.

2.2.2. Autorisation de Mise sur le Marché

2.2.2.1. Dispositions Générales

Les dispositions générales concernant le contenu du dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) varient peu par rapport à la législation antérieure (Art R5141-16 CSP) (40). Les annexes I et II du règlement 2019/6 fournissent la liste des données à présenter. Néanmoins certains points diffèrent et concourent à la simplification du système. L'objectif étant de rendre plus facilement disponible l'intégralité des médicaments présents sur le marché, tout en maintenant un haut niveau de qualité et de sécurité.

Désormais, lorsqu'une demande d'AMM est déposée auprès d'une institution compétente, elle doit fournir une réponse au demandeur sur la validité du dossier dans les 15 jours suivant sa réception. Si pour quelque raison l'institution juge le dossier incomplet, elle définit un délai à respecter pour que le demandeur rectifie son document. En l'absence du respect de ce délai, la demande formulée est retirée (41).

Si la demande d'AMM concerne un médicament appartenant à la définition des antimicrobiens, des données supplémentaires doivent être fournies. Une documentation doit étudier les risques directs et indirects liés à son utilisation sur la santé publique, animale et environnementale. En complément, elle doit proposer des mesures permettant d'atténuer le risque d'apparition de résistance (42). La balance bénéfice/risque est un élément déterminant dans la décision d'octroi d'AMM, ces données permettent de mieux l'évaluer et de la prendre en compte dans le respect du concept « *One Health* ». De plus, des études

complémentaires « post-AMM » peuvent être exigées pour contrôler l'évolution de la balance bénéfice/risque en lien avec la résistance.

Les études cliniques menées pour valider la sécurité, l'innocuité et l'efficacité de la substance doivent respecter les bonnes pratiques cliniques de la Coopération internationale sur l'harmonisation des exigences techniques applicables à l'enregistrement des médicaments vétérinaires (VICH). Une preuve de respect de ces normes doit également être apportée lorsque les données fournies proviennent d'études cliniques ayant été menées hors de l'Union (43).

Une fois octroyée, l'AMM est valable pour une durée illimitée (44). Ce changement majeur doit abolir l'ancien système qui consiste à autoriser la mise sur le marché pour une durée de 5 ans, au bout de laquelle le dossier est réévalué sous demande du titulaire de l'AMM. Si l'agence statue en faveur du prolongement de l'AMM, elle est donnée pour une durée illimitée (45). Le procédé est ainsi allégé ainsi que le coût et le temps gagné peut-être mis à profit aussi bien pour les autorités que pour le titulaire de l'AMM. Cependant, en cas d'altération de la balance bénéfice/risque ou d'autres éléments susceptibles d'impacter négativement la santé humaine, animale ou environnementale, cette AMM peut être suspendue ou annulée.

2.2.2.2. Étiquetage et Notice

L'étiquetage du conditionnement primaire et de l'emballage extérieur respectent des normes identiques au précédent règlement européen à l'exception de deux points non obligatoires. La première disposition offre la possibilité au titulaire de l'AMM de présenter certaines informations obligatoires sous forme de pictogrammes et d'abréviations communs à l'Union. Cette mesure permet d'éviter les traductions et de communiquer des informations claires sans barrière linguistique, un atout intéressant pour des médicaments destinés à circuler plus librement dans l'espace économique européen. A ce jour, la liste mentionnée à l'article 17 du règlement n'a pas encore été publiée.

La seconde, propose aux États membres d'ajouter un code d'identification sur le conditionnement primaire et l'emballage extérieur des médicaments vétérinaires disponibles sur leur territoire. Ce code d'identification peut remplacer le numéro d'autorisation de mise sur le marché obligatoire pour les deux types de conditionnements. (46)

Peu de changement concerne la composition et les règles de rédaction auxquelles les notices sont sujettes. Hormis la possibilité laissée à l'état membre de rendre disponible les notices sous forme papier ou sous forme électronique ou les deux. Des économies

d'encre et de papier sont à la clé, avec une diminution des coûts et du gaspillage annuel que représentent les notices jetées sans avoir jamais été consultées.

Elle doit également contenir la catégorie de médicament vétérinaire à laquelle appartient la substance si elle est soumise à prescription (47). Cette catégorie appartient à l'une des 8 catégories décrites à l'article 34 du règlement 2019/6.

2.2.2.3. Génériques et Hybrides

Les génériques conservent leurs avantages administratif et financier en étant dispensés de présenter des données sur l'innocuité, l'efficacité et la sécurité du médicament tant que le demandeur de l'AMM justifie une bioéquivalence avec le médicament de référence par des études de biodisponibilité.

Comme précédemment, des demandes d'AMM de génériques peuvent être formulées auprès des autorités compétentes pour des médicaments référents (princeps) encore sous brevet de protection des données. Auparavant, dès qu'un médicament référent était autorisé pendant au moins 8 ans sur le territoire ou dans un autre état membre, des études de biodisponibilité sur la substance et des demandes d'AMM pouvaient être entreprises (48). Le nouveau règlement modifie cette disposition en stipulant que cet accès « anticipé » n'est possible que si la protection des données a expiré ou doit expirer dans moins de 2 ans (49). Il faut noter que les périodes de protection des données décrites aux articles 39 et 40 du règlement 2019/6 oscillent entre 10 et 18 ans. Ainsi le délai pour l'accès aux données est égal ou supérieur à la réglementation antérieure. Cette mesure cherche à protéger l'investissement dans les marchés limités qui bénéficient des périodes de protection les plus longues. Néanmoins, elle ne facilite pas le développement du marché générique vétérinaire.

Ce délai peut être évité si le demandeur produit un document certifié par le titulaire de l'AMM du médicament référent, l'autorisant à utiliser la documentation brevetée avant l'expiration de sa protection.

Dans le cas où une autorisation est octroyée, la commercialisation du générique en question doit attendre l'expiration totale de la durée de protection des données.

Les médicaments hybrides, sont des médicaments qui diffèrent des génériques dans la mesure où ils ne remplissent pas les mêmes exigences :

- Les substances actives, les indications d'utilisation, le dosage, la forme pharmaceutique ou la voie d'administration du médicament vétérinaire générique diffèrent de ceux du médicament vétérinaire de référence ;

- Les études de biodisponibilité ne peuvent être utilisées pour démontrer la bioéquivalence avec le médicament vétérinaire de référence ;
- Il existe des différences entre le médicament vétérinaire biologique et le médicament vétérinaire biologique de référence en ce qui concerne les matières premières ou les procédés de fabrication.

Les médicaments qui remplissent ces conditions sont considérés comme « hybrides » ils doivent donc être soumis aux études non cliniques et cliniques. La législation offre désormais la possibilité de mener ces études avec le médicament de référence à condition que le demandeur d'AMM démontre que les deux médicaments sont si similaires qu'ils peuvent se substituer dans les études. Ce cas de figure est valable pour un médicament vétérinaire de référence autorisé dans un pays tiers si les exigences relatives à son autorisation sont équivalentes à celles de l'Union. (50)

2.2.2.4. Marché limité

Le marché du médicament vétérinaire continue de progresser d'année en année, il n'est cependant pas exempt de difficultés. Contrairement au marché humain, c'est un marché qui regroupe une grande diversité d'espèces avec chacune des caractéristiques spécifiques. Cette problématique complique les études et représente un frein majeur d'investissement. Si les maladies orphelines existent pour le marché du médicament humain confronté à l'unique obstacle de la prévalence d'une pathologie, qu'en est-il du marché vétérinaire qui a pour difficultés supplémentaires la variabilité et la sous-représentation d'espèces ?

L'Union apprécie cette spécificité du monde vétérinaire et apporte des concessions législatives pour aider ces marchés limités. Bien que le principe soit déjà présent dans la loi française, les détails de la procédure sont mal définis (48). Désormais, lors d'une demande d'AMM concernant un médicament destiné à un marché limité, le dossier n'est pas tenu de fournir une documentation exhaustive sur l'innocuité et l'efficacité de la substance si cette demande répond à deux critères : (51)

- Le bénéfice que représente la disponibilité sur le marché du médicament vétérinaire pour la santé animale ou la santé publique l'emporte sur les risques inhérents au fait que certains documents n'ont pas été fournis ;
- Le demandeur apporte la preuve que le médicament vétérinaire est destiné à un marché limité.

Si ces conditions sont remplies, les autorités consultées peuvent octroyer une AMM d'une durée de validité de 5 ans. En conséquence, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) doit indiquer que seules des études non exhaustives ont été conduites qu'en à l'innocuité et l'efficacité du médicament. Cette AMM temporaire peut être prolongée si une demande est déposée par le titulaire au moins 6 mois avant l'échéance. Le titulaire doit démontrer dans sa requête que les deux critères précédemment cités sont toujours d'actualité. Si l'autorité compétente en arrive à la même conclusion, alors une AMM d'une durée de 5 ans supplémentaires est accordée. A noter que dans l'attente d'une réponse des autorités interrogées, l'AMM est prolongée.

Une AMM illimitée peut également être obtenue par le titulaire, s'il formule une demande auprès d'une autorité compétente avec les données manquantes en matière d'innocuité et d'efficacité. (52)

2.2.2.5. Circonstances Exceptionnelles

En France, dans des circonstances exceptionnelles d'urgence sanitaire, une autorisation de mise sur le marché peut être octroyée à condition que tout incident concernant le médicament soit notifié à l'agence compétente et que des obligations spécifiques soient mises en place pour la sécurité du médicament. Dans ce cas de figure le demandeur démontre qu'il n'est pas en mesure de fournir des renseignements complets sur l'efficacité et la sécurité du médicament dans des conditions normales d'emploi. L'autorisation est soumise à une réévaluation annuelle de l'autorité compétente, pour valider le respect des obligations du titulaire. (53)

L'Union reprend ces conditions en ajoutant que des données concernant la qualité peuvent également être incomplètes si la mise sur le marché concerne des circonstances qui rentrent dans le cadre de l'article 25 du règlement 2019/6 (54). Elle ajoute aux précédentes obligations imposées au titulaire, le fait de réaliser des études post-autorisation. Le RCP doit clairement mentionner que des études non exhaustives ont été menées en termes de qualité d'efficacité et d'innocuité (55). Si l'ensemble des conditions sont respectées, alors l'autorité interrogée par le demandeur peut fournir une AMM d'une durée de validité de 1 an. Au moins 3 mois avant son expiration le titulaire peut formuler une demande de réexamen qu'il appuie à l'aide de données actualisées sur la balance bénéfice/risque. La validité de l'autorisation précédente est conservée le temps que l'autorité compétente adopte une décision. Si la réévaluation de la balance bénéfice/risque est encore favorable alors une AMM d'une durée de 1 an supplémentaire est accordée.

Une AMM illimitée peut également être obtenue par le titulaire, s'il formule une demande auprès d'une autorité compétente avec des données complètes en matière de qualité, d'innocuité et d'efficacité. (56)

2.2.2.6. Classification et exonération des médicaments vétérinaires

Les médicaments vétérinaires sont à présent subordonnés à prescription vétérinaire en fonction de la classe à laquelle ils appartiennent. Le nouveau règlement énumère 8 catégories concernées par la délivrance sur ordonnance (57) :

- 1) Les médicaments vétérinaires contenant des substances psychotropes ou des stupéfiants ou des substances fréquemment utilisées dans la fabrication illicite de ces drogues ou substances ;
- 2) Les médicaments vétérinaires destinés aux animaux producteurs d'aliments ;
- 3) Les médicaments vétérinaires antimicrobiens ;
- 4) Les médicaments vétérinaires destinés au traitement de processus pathologiques qui requièrent un diagnostic préalable précis ou dont l'utilisation peut provoquer des effets de nature à rendre difficiles ou à interférer avec le diagnostic ou l'action thérapeutique ultérieurs ;
- 5) Les médicaments vétérinaires utilisés pour l'euthanasie des animaux ;
- 6) Les médicaments vétérinaires contenant une substance active qui a été autorisée depuis moins de cinq ans dans l'Union ;
- 7) Les médicaments vétérinaires immunologiques ;
- 8) Les médicaments vétérinaires contenant des substances actives à effet hormonal ou thyroéostatique ou des substances bêta-agonistes.

Il est possible sans être en contradiction avec les catégories citées, pour un état membre d'ajouter d'autres médicaments ne rentrant pas dans ce classement, à la prescription sur ordonnance. Si le droit national de l'état en question, classe le médicament dans la catégorie des stupéfiants ou si le RCP prévoit des précautions particulières.

L'autorité compétente sollicitée, peut également exempter de prescription des médicaments vétérinaires qui ne s'inscrivent pas dans les catégories 1,3,5 et 8 précédemment citées. Pour se faire, ces médicaments doivent remplir une liste de conditions comme suit :

- L'administration du médicament vétérinaire se limite aux formes pharmaceutiques ne nécessitant aucune connaissance ou compétence particulières lors de l'utilisation des médicaments ;
- Le médicament vétérinaire ne présente pas de risque direct ou indirect, même en cas d'administration incorrecte, pour les animaux traités ou d'autres animaux, la personne administrant le médicament ou l'environnement ;
- Le RCP du médicament vétérinaire ne contient aucune mise en garde contre les potentiels effets indésirables graves qui pourraient découler d'une utilisation correcte ;
- Le médicament vétérinaire ou tout autre médicament contenant la même substance active n'a pas fait précédemment l'objet de fréquentes notifications d'effets indésirables ;
- Le RCP ne mentionne pas de contre-indications liées à d'autres médicaments vétérinaires utilisés couramment sans ordonnance ;
- Il n'existe pas de risque pour la santé publique en ce qui concerne les résidus dans les denrées alimentaires obtenues à partir d'animaux traités, même en cas d'utilisation incorrecte du médicament vétérinaire ;
- Il n'existe pas de risque pour la santé publique ou la santé animale en ce qui concerne le développement de résistance à des substances, même en cas d'utilisation incorrecte du médicament vétérinaire contenant ces substances.

Contrairement à l'ancienne procédure, l'exonération des substances se décide dès l'étude du dossier de demande d'AMM par l'autorité compétente. Les médicaments vétérinaires ne suivront donc plus le classement en liste I ou liste II. Il évite l'ancienne procédure de demande d'exonération longue et complexe et à terme, peut potentiellement apporter de nouveaux traitements dans l'arsenal thérapeutique de conseil (58). En France, la liste des médicaments vétérinaires bénéficiant d'une exonération n'a pas été révisée depuis l'arrêté publié à cet effet le 24 avril 2012 (59), mais il est possible que cette nouvelle procédure simplifiée ouvre la porte à de futures modifications.

A noter que les médicaments non soumis à la prescription d'ordonnance et dont les espèces cibles sont exclusivement des animaux de compagnie : animaux d'aquarium ou de bassin, poissons d'ornement, oiseaux d'appartement, pigeons voyageurs, animaux de terrarium, petits rongeurs, furets et lapins, peuvent bénéficier de dérogation d'AMM. Ce processus ne peut s'appliquer que si les États membres mettent en place des mesures pour empêcher l'utilisation du médicament chez des espèces non autorisées.

2.2.2.7. Protection des données de la documentation technique

Afin de rentabiliser les années de recherche et de développement d'un médicament et les divers coûts couvrant la production et les frais administratifs, une période de protection des données techniques suffisamment longue est essentielle aux laboratoires. Plus le temps de protection est conséquent, plus le laboratoire a des chances de récolter des bénéfices. Purement monétaire cette notion est néanmoins primordiale pour motiver l'investissement et favoriser l'innovation.

Pour consolider cet aspect, le règlement révise les périodes de protection attribuées aux différents médicaments vétérinaires en fonction des espèces. Comme détaillé dans le chapitre « Génériques et Hybrides », les développeurs de génériques peuvent avoir accès aux données techniques du médicament de référence si la période de protection des données le concernant a expiré ou expire dans moins de deux ans. La commercialisation qu'en à elle, ne peut débuter que lorsque cette période est écoulée intégralement.

Les nouvelles périodes sont exposées à l'article 39 du règlement 2019/6 comme suit (60):

- Dix ans pour les médicaments vétérinaires destinés aux bovins, moutons destinés à la production de viande, porcs, poulets, chiens et chats ;
- Quatorze ans pour les médicaments vétérinaires antimicrobiens destinés aux bovins, moutons destinés à la production de viande, porcs, poulets, chiens et chats contenant une substance active antimicrobienne qui n'est pas une substance active présente dans un médicament vétérinaire autorisé dans l'Union à la date d'introduction de la demande ;
- Dix-huit ans pour les médicaments vétérinaires destinés aux abeilles ;
- Quatorze ans pour les médicaments vétérinaires destinés aux espèces animales autres que celles visées au premier et troisième point.

Les durées pour les espèces mineures ont progressé de 1 an, et de 5 ans pour les médicaments destinés aux abeilles par rapport à l'article L.5141-5-4 du CSP. Les antimicrobiens nouveaux ont désormais leur propre durée de protection (61). Toutes ces mesures visent à promouvoir l'investissement afin d'apporter une meilleure offre de soin pour les espèces mineures en Europe ainsi que de booster la recherche dans la lutte contre la résistance antimicrobienne.

La période de protection est décomptée à partir du jour auquel l'octroi de l'AMM a été délivré. Elle peut notamment être prolongée dans plusieurs cas de figure : (62)

Si une demande d'AMM est accordée pour plus d'une espèce animale parmi : bovins, moutons (destinés à la consommation), porcs, poulets, chiens et chats, la période de protection des données est prorogée d'une année par espèce cible supplémentaire. Pour les médicaments destinés aux mêmes espèces citées, si une modification d'AMM est demandée au moins 3 ans avant l'expiration de la protection des données, et concerne l'extension de l'AMM à une de ces espèces alors la période de protection est prolongée d'une année par espèce cible supplémentaire.

Par contre, si la demande d'AMM est accordée pour plus d'une espèce n'appartenant pas à la liste précédente ou qu'une demande de modification d'AMM étendant l'indication à une autre espèce que celle de la liste précédente a été formulée, la durée de protection est alors prolongée de 4 ans supplémentaires. Dans la mesure où cette demande est soumise au moins 3 ans avant l'expiration de la protection de données.

Ces extensions ne peuvent pas s'accumuler pour donner une durée de protection supérieure à 18 ans. Ces mesures allongent toutes les durées de la législation antérieure donnant aux industriels plus de temps pour rentabiliser leur investissement et potentiellement avoir un prix plus faible. Un élément important quand les soins de santé sont à la charge du propriétaire.

2.2.2.8. Procédures d'obtention d'Autorisation de Mise sur le Marché

Procédure Centralisée

La procédure centralisée permet, lorsqu'elle aboutit à une autorisation, au titulaire de commercialiser son médicament dans tous les États membres. Cette demande est instruite auprès de l'Agence Européenne du Médicament. Le comité des médicaments à usage vétérinaire étudie le dossier et rend un avis au nom de l'Agence sous 210 jours. L'acceptation ou le refus de la demande relève de la Commission Européenne qui se repose sur l'avis émis par l'Agence. Après réception de cet avis, la Commission déclare un projet de décision sous 15 jours qu'elle partage à tous les États membres. (63)

Les délais énoncés par le Règlement n° 726/2004 du 31 Mars 2004 (64) qui fixe les modalités de fonctionnement de la procédure centralisée, sont inchangés. La procédure n'est donc pas modifiée en termes de durée. Elle peut être accélérée pour un médicament « d'intérêt majeur », auquel cas l'Agence fournit un avis sous 150 jours mais cette clause était déjà présente en 2004.

La nouveauté concerne le champ d'application de la procédure centralisée en particulier les médicaments contraint à obtenir leur AMM par cette voie. La liste précédente des médicaments concernés se trouve dans l'annexe « médicaments devant être autorisés par la communauté » du règlement 726/2004, à laquelle s'ajoute :

- Les médicaments vétérinaires contenant une substance active qui n'a pas été autorisée en tant que médicament vétérinaire dans l'Union à la date d'introduction de la demande ;
- Les médicaments vétérinaires biologiques contenant des tissus ou cellules allogéniques issus de l'ingénierie tissulaire ou cellulaire ou consistant en de tels tissus ou cellules ;
- Les médicaments vétérinaires de thérapie innovante.

Un médicament qui n'appartient pas à ces catégories peut entreprendre une procédure centralisée si aucune autre autorisation n'a été octroyée sur le territoire de l'Union. (65)

Procédure Nationale

Cette procédure ne subit pas de changement majeur, mais elle insiste sur le fait que le processus administratif d'AMM ne doit pas être entravé de demande redondante à travers l'Union. Une demande déposée à une autorité dans L'Union donne un rapport d'évaluation sur lequel se base la décision d'autres autorités compétentes. (67)

Procédure de reconnaissance mutuelle

Cette voie est utilisée lorsqu'un médicament déjà autorisé par procédure nationale veut être étendu par le titulaire d'AMM à d'autres pays membres. Il dépose sa requête auprès de l'agence qui lui a accordé l'AMM au niveau national, qui est par la suite l'autorité de référence, ainsi qu'auprès des autorités compétentes concernées. Le dossier fournit la liste des pays pour lesquels la demande a été déposée.

L'agence de référence dispose de 90 jours pour rédiger un rapport d'évaluation sur le médicament. Une fois terminé, il est envoyé aux différentes autorités compétentes ainsi qu'au demandeur. De la même façon, les autorités ont 90 jours pour examiner et présenter leurs éventuelles objections à l'égard du rapport. Ces plaintes sont prises en compte par l'agence de référence et partagées aux autres agences dans un rapport d'évaluation actualisé. Si aucune objection n'est faite, l'autorité de référence approuve la requête et les pays concernés doivent délivrer une AMM dans les 30 jours. Dans le cas contraire, les

remarques émises sont portées auprès d'un groupe de coordination et une procédure de réexamen est lancée. (69)

La nouvelle réglementation ajoute qu'il faut respecter un délai de 6 mois entre l'obtention de l'AMM au niveau national et le dépôt de dossier pour une procédure de reconnaissance mutuelle. (70)

Procédure de reconnaissance ultérieure

Afin d'ajouter d'autres États membres à la suite d'une procédure décentralisée ou d'une reconnaissance mutuelle, l'Union instaure la procédure de reconnaissance ultérieure. L'état de référence reste le même que choisi lors de la procédure décentralisée ou de reconnaissance mutuelle. Des informations supplémentaires concernant les modifications et la pharmacovigilance sont fournies par le demandeur lors du dépôt du dossier auprès de l'autorité compétente, ainsi qu'auprès des nouvelles autorités concernées.

En 60 jours l'autorité de référence actualise le rapport d'évaluation précédent et le complète des documents concernant toute décision d'octroi, de suspension ou de retrait et d'éléments pertinents de pharmacovigilance. Elle transmet toutes ces informations aux nouvelles autorités compétentes concernées qui étudient le rapport actualisé sur une période de 60 jours, au bout de laquelle elles statuent sur une décision d'octroi ou de refus d'AMM. Si la décision est favorable alors l'AMM est délivrée sans délai, sinon au cours des 60 jours d'examen l'autorité non satisfaite présente ses objections dans un exposé détaillé. Ce document est partagé à l'ensemble des autorités concernées ainsi qu'au demandeur. Des délibérations sont ensuite menées sur une période de 60 jours, afin de parvenir à un accord sur les mesures à prendre pour satisfaire aux objections énoncées. Soit un accord est conclu entre l'autorité de référence, les autorités ayant déjà accepté l'AMM lors des procédures antérieures et les nouvelles autorités interrogées, une AMM est ainsi délivrée. Soit les délibérations n'aboutissent pas dans le délai imparti à un avis favorable et le dossier ainsi que le rapport d'évaluation actualisé des objections est transmis à un groupe de coordination qui débute une procédure de réexamen. (71)

La reconnaissance ultérieure est un nouveau processus d'AMM pour le médicament vétérinaire avec une période de réponse à la demande courte : 120 jours pour une potentielle décision d'octroi. L'Union permet un gain de temps et un allègement du processus administratif avec cette procédure pour les médicaments déjà autorisés et dont les institutions ont déjà une connaissance robuste.

Procédure de réexamen

L'autorité de l'état de référence saisit un groupe de coordination qui dépend de l'EMA. Elle lui fournit tous les éléments à sa disposition et toutes les objections soulevées par les autorités compétentes concernées. Le demandeur peut à cette occasion faire entendre son point de vue par oral ou par écrit. A la réception du dossier complet par le groupe de coordination une période de 90 jours est dédiée à des discussions pour aboutir à un accord. Si un consensus s'est dégagé sur une autorisation ou sur un refus, les débats sont clos et l'autorisation ou le refus sont mis en application.

Dans le cas contraire, le groupe de coordination de l'Agence transmet tous les éléments du désaccord et la documentation du médicament à la Commission Européenne, à l'intérieur de la période de 90 jours précédemment mentionnée. Si aucune demande de précision n'est formulée auprès du demandeur, un projet de décision est adopté sous 30 jours. La Commission décide si le médicament en question reçoit une autorisation, un refus, une modification ou un retrait d'AMM. (72)

Auparavant, les États membres favorables à l'autorisation pouvaient octroyer une AMM sans attendre la procédure de réexamen et sans dépendre de son issue (73). La nouvelle règlementation ne stipule pas cette possibilité désormais. Un grand nombre de concessions et de délibérations entrent dans les décisions d'AMM, les institutions fournissent tous les efforts possibles pour atteindre un terrain d'entente dans le but que le médicament vétérinaire bénéficie d'une liberté de circulation consensuelle dans les pays où il est autorisé. Dans son intégralité, de la demande à l'autorisation, en passant éventuellement par une procédure de réexamen, une demande d'AMM reçoit une réponse définitive sous un an.

2.2.3. Modifications Post-AMM

Les modifications au terme d'autorisation de mise sur le marché sont à présent divisées en 2 groupes. Quatre critères entrent en considération pour répartir les différentes modifications : le risque pour les santés humaine, animale et environnementale ; l'incidence sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité ; un changement devant être inscrit dans le RCP et enfin l'éventuelle nature administrative des changements apportés (74). Une liste a été publiée dans le règlement d'exécution 22021/17 et décrit dans une annexe les modifications ne nécessitant pas d'évaluation particulière (75). Le règlement abolit le classement des modifications selon les types IA, IB et II ainsi que les demandes d'extension décrites dans le règlement (CE) 1234/2008, applicables aux médicaments humains et vétérinaires (76).

La démarche est simplifiée et montre une nouvelle fois la volonté du législateur à séparer ces deux types de médicaments.

Lorsqu'une demande ne requiert pas d'évaluation, le titulaire du médicament doit renseigner la modification en question dans la base de données européenne des médicaments, au maximum 30 jours après sa mise en œuvre. Si recevable la ou les autorités compétentes concernées modifient l'autorisation de mise sur le marché conformément à ce qui a été renseigné dans la base de données. L'autorité ayant octroyé l'AMM décide de l'approbation ou du refus de la demande de modification. Quel que soit la décision prise, elle est communiquée à toutes les autorités compétentes dont le pays commercialise le médicament en question. (77)

En revanche, si la modification n'est pas retrouvée dans l'annexe du règlement d'exécution 2021/17, une évaluation doit être demandée. Cette requête est formulée auprès de l'autorité qui a accordé l'AMM et comprend :

- Une description de la modification envisagée ;
- Les données concernant le dossier de demande d'AMM applicables à la modification ;
- Les détails des autorisations de mise sur le marché concernées par la demande ;
- Une description des autres modifications des termes de la même autorisation de mise sur le marché découlant des modifications envisagées ;
- Une liste des États membres qui ont accordé les autorisations de mise sur le marché concernées.

L'autorité accorde réception dans les 15 jours suivant le dépôt du dossier d'une demande conforme. Dans le cas contraire, le titulaire est accordé un délai raisonnable afin de compléter sa demande. Ensuite, l'autorité rédige un rapport d'évaluation dans une période de 60 jours qui peut éventuellement être allongée à 90 selon la complexité du dossier. Ce rapport est partagé à toutes les autorités compétentes concernées ainsi qu'au titulaire, s'il est rédigé par l'EMA il est également communiqué à la Commission. Si aucune objection n'est prononcée alors la modification est adoptée et mise en application sous 30 jours, sinon une procédure de réexamen s'applique. (78)

2.2.4. Base de données et Harmonisation des RCP

Depuis le 28 janvier 2022, L'Union a lancé l'ouverture de l'UPD, *Union Product Database* (79), une base de données européenne visant à réunir en un même site toutes les informations utiles aux professionnels de santé et au public sur les médicaments vétérinaires autorisés dans l'Union. Une des innovations majeures apportée par le règlement 2019/6. Pour chaque médicament autorisé, la base contient le résumé des caractéristiques du produit, la notice, le rapport d'évaluation, la liste des sites de fabrication et les dates de commercialisation du médicament en fonction des États membres. La disponibilité du médicament dans l'Union ainsi que le volume annuel des ventes sont également référencés. Enfin le site recense les notices et les sites de fabrication des médicaments vétérinaires homéopathiques et les médicaments bénéficiant de dérogation d'AMM dans des cadres spécifiques. Ces informations sont disponibles dans les langues des pays qui ont autorisé la circulation du médicament. (80)

L'accès aux données varie en fonction de l'utilisateur. Les autorités compétentes, l'Agence et la Commission bénéficient d'un accès sans restriction. Les titulaires ne peuvent accéder sans restriction qu'aux données concernant leur médicament, et les professionnels ainsi que le public ne peuvent consulter que les informations qui ne possèdent pas de caractère confidentiel. Il est aussi possible pour les professionnels, d'utiliser une fonction de comparaison entre les médicaments ou une recherche basée sur la substance active qui leur permet d'identifier de potentiel substitution ou de les aider lors de l'application de la cascade vétérinaire. (81)

La base de données vise à améliorer la sécurité du médicament vétérinaire ainsi que sa disponibilité à travers l'Union. Les professionnels ont accès à une banque de données sur l'intégralité de l'arsenal thérapeutique européen leur permettant d'élargir leur offre de soin.

Les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) ajoutés à la base de données doivent désormais être harmonisés pour communiquer une information équivalente et comparable quelle que soit la provenance de l'AMM du médicament. Pour se faire, chaque année les autorités compétentes soumettent une liste au groupe de coordination de l'EMA, de médicaments autorisés en procédure nationale. Le groupe désigne une autorité de référence pour chaque médicament qui aura la charge d'étudier le dossier d'harmonisation et de produire un rapport. Après avoir collecté les informations nécessaires auprès du titulaire d'autorisation, l'autorité de référence dispose de 180 jours pour présenter le rapport au groupe de coordination. Si le rapport est accepté, les autorités des États membres se chargent de mettre en place l'harmonisation et il est mis à jour dans la base de données européenne. En revanche, si aucun accord n'est trouvé, une procédure de saisine dans l'intérêt de l'Union est appliquée. (82)

Cette procédure fait intervenir un comité dépendant également de l'EMA. Elle peut être saisie due à une préoccupation qui porte atteinte à la santé humaine, animale ou environnementale ou alors à l'efficacité, l'innocuité et la qualité du médicament. Un avis est rendu sous 120 jours après étude de tous les éléments. Il est pris en compte par la Commission dans son analyse du dossier, qui rendra le jugement final sur l'acceptation ou le refus de la motion d'harmonisation.

Lorsqu'une harmonisation concerne un médicament de référence, le titulaire de l'AMM peut demander, à la suite de la décision prise par les autorités compétentes interrogées, que l'harmonisation soit étendue aux médicaments génériques. Cette requête doit être formulée dans les 60 jours suivant la décision et porte modification aux rubriques des espèces cibles, du temps d'attente ainsi que toute information clinique du RCP (indication, effets indésirables, contre-indication, administration...) (83)

A noter que tout médicament n'ayant pas été évalué sur ses risques pour l'environnement ne peut être soumis à une procédure d'harmonisation. En effet, les médicaments qui ont acquis leur AMM avant le 1^{er} octobre 2005, n'étaient pas contraints à cette obligation et doivent faire des études pour y remédier. L'harmonisation permet donc de mettre à jour et de mettre au même niveau les RCP des médicaments dans l'Union, tout en améliorant la sécurité de leur utilisation et en palliant l'absence de données environnementales. (84)

2.2.5. Titulaire d'Autorisation de Mise sur le Marché

Les titulaires d'AMM sont responsables des médicaments qu'ils insèrent dans le marché européen et doivent donc suivre un certain nombre d'obligations. Les additions récentes concernent le respect des dernières Bonnes Pratiques publiées, le renseignement rapide et complet des différentes bases européennes et la mise à disposition immédiate de toute information demandée par les autorités compétentes. Ils sont dans l'obligation de notifier les autorités compétentes s'ils envisagent un retrait ou un arrêt de commercialisation et de toute démarche prise à l'étranger, à l'encontre de leur médicament. (85)

Pour être éligible à une AMM, le futur titulaire doit être présent sur le territoire de l'Union. Cependant son ou ses médicaments peuvent être commercialisés dans de nombreux pays européens, dans lesquels il a les mêmes obligations de pharmacovigilance, de qualité et de sécurité. Il peut donc nommer un représentant loco-régional capable de s'entretenir avec les autorités locales dans leur propre langue. Plusieurs missions peuvent lui être confiées dont la charge de collecter les effets indésirables dans son territoire d'action ainsi que d'effectuer les opérations de publicité (86). Pour se faire, en France, il doit être déclaré auprès du Directeur de l'ANSES et avoir un local professionnel sur le territoire (87).

La nomination d'un représentant local n'exonère pas le titulaire de sa responsabilité juridique.

2.2.6. Pharmacovigilance

Le règlement 2019/6 instaure un processus de pharmacovigilance opérationnel à l'échelle de l'Union européenne : L'*Eudravigilance Veterinary* (88). C'est une base de données qui récolte tout effet indésirable en lien avec un médicament vétérinaire. Elle est interconnectée avec la base du médicament européen *Union Product Database*. Ainsi, lorsqu'un professionnel de santé consulte l'*UDP* sur un traitement, il a directement accès à ses informations de pharmacovigilance pour orienter ses décisions. La base répertorie pour chaque médicament : (89)

- Toute réaction défavorable et non voulue à un médicament vétérinaire constatée chez tout animal ;
- Tout manque d'efficacité d'un médicament vétérinaire observé après qu'il a été administré à un animal, que cette administration soit ou non conforme ;
- Tout incident environnemental observé à la suite de l'administration d'un médicament vétérinaire à un animal ;
- Toute réaction nocive constatée chez l'homme exposé à un médicament vétérinaire ;
- Toute détection d'une substance pharmacologiquement active ou d'un résidu marqueur dans un produit dépassant les limites maximales de résidus fixées après respect du temps d'attente fixé ;
- Toute présomption de transmission d'un agent infectieux par un médicament vétérinaire ;
- Toute réaction défavorable et non voulue à un médicament à usage humain constatée chez un animal.

Les déclarations liées à une des catégories précédentes, peuvent être faites par des propriétaires, des professionnels de santé ou des institutions qui transmettent l'information soit au titulaire de l'AMM, soit à son représentant loco-régional ou encore à l'autorité compétente du pays. Le titulaire de l'AMM, ou l'autorité compétente, disposent ensuite de 30 jours pour alimenter la base de données européenne (90). Ce système d'information continue remplace les rapports périodiques actualisés que devaient fournir les titulaires à l'EMA pour l'évaluation de la balance bénéfice/risque (91). Désormais la balance est appréciée « au fil de l'eau ». La mise en commun des données récoltées permet de détecter plus rapidement les effets indésirables, d'apprécier plus finement leur fréquence, et

d'augmenter les chances de détection des évènements rares. La gestion des signaux de pharmacovigilance³ doit être décrite dans le dossier de demande d'AMM et validée par les autorités compétentes afin d'assurer une bonne détection des effets indésirables et de déclencher le plus préocement possible des mesures correctives ou préventives adaptées. Les résultats du processus de gestion des signaux doivent être renseignés au minimum une fois par an. (92)

Le public dispose d'un accès limité et sans possibilité de modification à cette base de données qui leur permet de consulter : le nombre et l'incidence d'effets indésirables chaque année, ventilés par médicament vétérinaire, espèce animale et type d'effet indésirable présumé et enfin, les conclusions issues du processus de gestion des signaux. Ces informations doivent être mises en place pour tout médicament au plus tard deux ans après le 28 janvier 2022. (93)

Le titulaire d'AMM est tenu de constituer un dossier permanent du système de pharmacovigilance (DPSP) dans lequel toutes les informations concernant un de ses médicaments sont compilées ainsi que mises à jour. Ce dossier est alimenté par une personne désignée responsable de pharmacovigilance et elle ne peut superviser qu'un seul DPSP (94). Elle exerce ses fonctions dans un local situé à l'intérieur de son territoire d'action. Elle veille au respect des bonnes pratiques de pharmacovigilance actualisées et décrites dans le Règlement d'exécution (UE) 2021/1281 de la Commission du 2 août 2021 concernant le format, le contenu et le résumé du DPSP (95). Lorsque la gestion des signaux suggère que la balance bénéfice/risque est affectée, le responsable de pharmacovigilance transmet l'information au titulaire, aux autorités compétentes ainsi qu'à l'EMA, pour la mise en place de mesures correctives ou préventives. Il notifie également ces instances sous 21 jours après avoir pris connaissance de toute mesure prise vis-à-vis du médicament dans un pays tiers. Afin de garantir la correcte application des bonnes pratiques de pharmacovigilance, l'Union procède à des inspections auxquelles le responsable de pharmacovigilance doit faciliter l'application. (96)

³ Ce processus englobe des tâches de détection de signaux, de validation, de confirmation, d'analyse et de hiérarchisation, d'évaluation et de recommandation d'action, afin de déterminer si le rapport b/r à évoluer pour ce médicament (63)

2.2.7. Fabrication

Afin de produire des médicaments vétérinaires dans l'Union, une autorisation de fabrication est requise. Cette demande s'étend à toute entreprise cherchant à :

- Fabriquer des médicaments, même ceux destinés à l'export ;
- Importer des médicaments ;
- Participer à toute étape utile à l'arrivée du médicament vétérinaire sous sa forme finale (transformation, assemblage, conditionnement et reconditionnement, étiquetage et ré-étiquetage, conservation, stérilisation, aux essais ou à la libération du médicament).

Un État membre peut décider qu'une telle autorisation n'est pas nécessaire pour ce qui est des préparations, divisions, changements de conditionnement ou de présentation des médicaments vétérinaires. Il faut néanmoins que chaque unité soit accompagnée d'une notice, un numéro de lot et une date d'expiration. Cette dérogation n'est possible que lorsque les opérations en question sont faites pour le commerce de détail directement au public (97). Une pharmacie d'officine n'est pas dans l'obligation de demander une autorisation de fabrication pour la confection d'une préparation magistrale. En revanche, lorsqu'elle sollicite l'aide de préparatoires spécialisés dans la sous-traitance, le pharmacien de la structure spécialisée doit transmettre un rapport annuel au directeur général de l'ANSES (98).

Une autre base de données est mentionnée dans la réglementation 2019/6, afin de répertorier tous les fabricants, distributeurs et importateurs agréés de l'Union ainsi que leurs certificats de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). En ligne depuis 2007, l'*EudraGMDP* (*Good Manufacturing and Distribution Practice*) incorpore dans ses fonctions, le listage des autorisations de distributions en gros ainsi que l'interconnexion avec les bases de données du médicament et de la pharmacovigilance. (99)

Les demandes d'autorisation sont faites auprès de l'autorité compétente de l'État dans lequel se situe le site de fabrication. Lorsque la demande reçoit une réponse positive, l'autorisation qui en découle est valable dans toute l'Union et ajoutée à la base de données par l'autorité qui l'a délivrée. Pour qu'un dossier soit complet il doit comporter (100):

- Les médicaments vétérinaires à fabriquer ou à importer ;
- Le nom ou la dénomination sociale et l'adresse ou le siège social du demandeur ;
- Les formes pharmaceutiques à fabriquer ou à importer ;
- Les détails du site de fabrication où les médicaments vétérinaires doivent être fabriqués ou importés ;

- Une déclaration attestant que le demandeur remplit les obligations du titulaire d'une autorisation de fabrication et qu'une personne qualifiée responsable se trouve parmi l'effectif.

A réception d'une demande conforme, l'autorité interrogée procède à une inspection du site de fabrication pour valider l'application des BPF. A l'issue de l'inspection et de l'étude du dossier, l'octroi ou le refus d'autorisation doit être communiqué dans les 90 jours qui suivent la réception du dossier complet.

Les demandes octroyées ne sont valables que pour un site et les formes pharmaceutiques inscrites dans le dossier (101). Pour modifier une autorisation de fabrication la procédure dure 30 jours mais elle peut être allongée à 90 jours si une inspection est nécessaire. Au terme de ce délai le titulaire est informé de la décision et l'autorisation ainsi que la base de données sont modifiées en conséquence. (102)

Dans les 90 jours à l'issue d'une inspection, l'autorité compétente délivre un certificat de bonnes pratiques de fabrication qu'elle inscrit dans la base de données. Si l'inspection conclue que les bonnes pratiques ne sont pas respectées, l'autorité le mentionne également dans la base. (103)

Le titulaire d'une autorisation de fabrication doit respecter des obligations qui pour l'essentiel restent inchangées, comme la tenue d'un registre, l'emploi d'une personne qualifiée responsable en mesure de mener à bien ses tâches ou encore le respect des bonnes pratiques de fabrication de sa part ainsi que de ses fournisseurs. Il est dans l'obligation de prévenir l'autorité compétente, 30 jours avant le remplacement de la personne qualifiée, si ce remplacement est imprévu il la prévient immédiatement. De plus, il notifie aussi bien l'autorité compétente que le titulaire d'AMM, d'éléments concernant la probable falsification des médicaments dont il a l'autorisation de fabrication. (104)

Les obligations devant être respectées par la personne qualifiée responsable restent sensiblement les mêmes. Elle rédige cependant un rapport de contrôle lors de la réalisation des essais en conformité avec le dossier d'AMM du médicament. Ces rapports sont valables dans toute l'Union. De plus, la personne qualifiée responsable n'est plus confinée aux diplômes de pharmacien et vétérinaire. Les candidatures pour ces postes sont désormais ouvertes aux diplômés en médecine humaine, chimie, chimie et technologie pharmaceutique et biologie. (105)

Le registre qu'elle tient à jour comporte tous les détails des transactions réalisées dans l'entreprise à savoir :

- La date de la transaction ;

- Le nom du médicament vétérinaire, et le numéro de l'autorisation de mise sur le marché le cas échéant, ainsi que la forme pharmaceutique et le dosage, s'il y a lieu ;
- La quantité fournie ;
- Le nom ou la dénomination sociale et l'adresse ou le siège social du destinataire ;
- Le numéro du lot ;
- La date d'expiration.

Ces données sont conservées au moins 1 an après la date d'expiration du lot ou au moins 5 ans après la date d'enregistrement, désormais la plus longue des deux possibilités est retenue. (106)

Les bonnes pratiques de fabrication doivent être revues en détails par l'Union d'ici 2025. Pour le moment, seule la Décision n°2021-118 du 27 mai 2021 relative aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires apportent quelques modifications aux règles déjà en place (107). Notamment, avec l'intégration de la libération par analyse en temps réel (LPATR) dans les techniques acceptées en contrôle qualité. Elle repose sur l'analyse de paramètres critiques tout au long de la fabrication pour valider la libération d'un lot plutôt que l'analyse classique des caractéristiques du produit fini.

2.2.8. Distribution en gros

La répartition en gros des médicaments nécessite une autorisation de distribution, valable dans toute l'Union et délivrée par l'autorité du pays dans lequel l'entreprise est située. Ce site doit suffire aux exigences des Bonnes Pratiques de Distribution en gros (BPD) mises à jour par l'Union Européenne dans le Règlement d'exécution 2021/1248 du 29 juillet 2021 (108).

La procédure d'autorisation de distribution n'excède pas 90 jours et le détail des modalités est fixé par le droit national de l'autorité compétente. En cas d'avis favorable, l'autorité intègre l'autorisation de distribution en gros dans la base de données *EudraGMDP*. (109)

Le titulaire d'une autorisation doit se soumettre à plusieurs obligations dont les ajouts récents sont : un approvisionnement approprié et continu dans les limites de sa responsabilité, la déclaration de tout médicament falsifié porté à sa connaissance et de se conformer aux nouvelles Bonnes Pratiques de distribution en gros (110). Ces dernières décrivent des procédures qualité à suivre pour la gestion des médicaments falsifiés ainsi que des zones sécurisées pour des médicaments considérés comme dangereux ou susceptibles d'être détournés. Elles stipulent aussi la nécessité de former le personnel aux

procédures spécifiques du médicament vétérinaire et à l'identification de médicaments falsifiés.

Les entreprises exerçant la répartition de médicaments vétérinaires sont souvent également répartiteurs de médicaments humains. Les ajustements ne devraient donc pas poser de difficultés particulières étant donné qu'ils suivent d'ores et déjà les BPD du médicament humain et que la réglementation vétérinaire n'a pas vocation à être plus stricte. Néanmoins, lors d'inspection, ces établissements devront justifier du suivi rigoureux des règles propres à chaque domaine.

Un registre est également conservé de toutes les transactions réalisées et contient la même liste d'éléments que le registre de fabrication. Il est tenu par une personne qualifiée responsable qui se charge de réaliser la balance des entrées et sorties une fois par an. Toute différence est enregistrée et le registre est conservé 5 ans.

2.2.9. Commerce parallèle

Le commerce parallèle est un processus selon lequel un pays membre importe d'un autre État membre, un médicament d'« origine commune » avec le médicament qui circule habituellement sur son territoire. Généralement la demande est faite à la suite de ruptures d'approvisionnement ou par intérêt économique quand la différence de prix est intéressante entre les deux médicaments. Une origine commune est considérée lorsque les deux médicaments partagent :

- La même composition qualitative et quantitative en substances actives et en excipients ;
- La même forme pharmaceutique ;
- Les mêmes informations cliniques et le même temps d'attente ;
- Le même fabricant ou que le fabricant travaille sous licence suivant la même formule.

Ce procédé n'est évidemment pas applicable aux médicaments autorisés par voie centralisée ayant une AMM dans tous les États membres de l'Union. Son application doit être validée par l'autorité nationale « de destination » mais doit respecter les règles énoncées par l'article 102 du règlement 2019/6. Tout distributeur en gros ayant l'intention de pratiquer un commerce parallèle doit prévenir le titulaire de l'AMM du médicament à importer ainsi que l'autorité compétente de l'état membre dans lequel il est autorisé (pays d'approvisionnement). De plus, il notifie au moins 1 mois à l'avance le titulaire du médicament habituellement disponible dans son pays de son intention de commerce parallèle, à l'issue de ce délai il peut formuler sa demande auprès de l'autorité agréée de

son pays (pays de destination). Sa demande doit être justifiée par la présentation de déclarations attestant d'une part, que le distributeur en gros du pays d'approvisionnement l'informe de tout élément de pharmacovigilance et d'autre part, que le titulaire du médicament de l'état de destination a été notifié un mois à l'avance (une copie de cette notification est faite).

Le distributeur en gros s'engage à ne pas réaliser de commerce parallèle pour des médicaments qui ont fait l'objet de rappel à la suite de soucis de qualité, sécurité ou d'efficacité. Il s'engage également à notifier au titulaire de l'AMM du médicament concerné les effets indésirables qui lui sont signalés.

Si la demande qu'il a formulée reçoit une réponse favorable, l'autorité compétente l'ajoute à la liste des médicaments vétérinaires qui font l'objet d'un commerce parallèle sur son territoire dans la base de données du médicament européen. (111)

2.2.10. Publicité

En France, la publicité sur les médicaments vétérinaires est autorisée au public s'ils ne sont pas soumis à prescription (112). Il est possible pour un industriel de faire de la publicité pour des médicaments sur ordonnance auprès des professionnels de santé habilités à les délivrer (113). Cependant, elle doit faire l'objet d'une déclaration auprès du Directeur Général de l'ANSES. Elle est validée après examen des publicités qui doivent être diffusées au minimum dans les deux prochains mois (114).

Certaines catégories de médicament nécessitent une autorisation préalable de publicité notamment les antibiotiques, les médicaments vétérinaires soumis à un plan de gestion de risque, les médicaments utilisés dans le traitement des maladies classées parmi les dangers sanitaires de première catégorie, les médicaments contenant des substances à activité anabolisante, anticatabolisante et bêta-agoniste, ainsi que les publicités destinées au public. (115)

Les règles auxquelles doivent se plier l'élaboration des publicités sont peu impactées par le règlement Européen. Dans la globalité elles s'alignent avec le droit français préexistant mais elles soulignent que la publicité doit être suffisamment claire pour qu'un médicament ne puisse pas être confondu avec un aliment pour animaux ou un produit biocide (116). De plus, si le titulaire d'AMM décide de transférer la surveillance des opérations de publicité à un représentant loco-régional, il doit en informer le directeur de l'ANSES (86).

La mise en application du règlement suscite la révision de certains aspects de la loi française. Comme on peut le voir avec L'article 3 du décret 2021-1859 publié le 28 décembre 2021 (117) mettant à jour les taxes applicables à la publicité.

2.3. Modifications règlementaires concernant principalement l'officine

2.3.1. Vente à distance

Les médicaments vétérinaires non soumis à prescription ont l'autorisation d'être vendus en ligne. L'Union permet à ses États membres d'élargir cette autorisation à des médicaments sur prescription en vertu de leur droit national, seulement dans les limites de leur territoire. L'État membre qui choisit d'utiliser cette disposition doit en notifier la Commission et les États membres et doit assurer un système sécurisé de cet approvisionnement. En France seuls les médicaments non soumis à prescription et autorisés en France, sont autorisés pour la vente en ligne (118).

De plus, le règlement européen prévoit que tout site de vente en ligne soit déclaré auprès de son autorité nationale compétente. Sur chaque page doit être visible, le logo commun instauré par le règlement d'exécution (UE) 2021/1904 de la Commission (119) ainsi qu'un lien hypertexte renvoyant au site de l'autorité nationale, où sont rappelées les règles applicables à la vente en ligne. Au logo est également intégré un lien hypertexte qui renvoie à une liste des détaillants autorisés dans l'état membre. (120)

Les nouvelles générations sont très sensibles à la vente en ligne, il est donc important d'encadrer cette tendance. D'autant plus que la loi n'est pas toujours respectée concernant l'interdiction de vendre les médicaments vétérinaires soumis à prescription. Ces nouvelles dispositions peuvent réduire les dérives qui l'on peut constater facilement en quelques clics. La modification du système d'exonération peut augmenter la variété des médicaments vétérinaires disponibles sans ordonnance et donc élargir l'offre de vente des sites en ligne. Les professionnels de santé habilités à exercer la vente en ligne ont la responsabilité d'assurer la bonne utilisation du médicament même dans cette délivrance dématérialisée.



Figure 3: Logo commun instauré par le règlement d'exécution (UE) n° 2021/1904

2.3.2. Ordonnance Vétérinaire

Il est rappelé que les ordonnances vétérinaires ne sont délivrées qu'à la suite d'un examen clinique en bonne et due forme d'un animal. Une fois cette étape validée le vétérinaire procède à la rédaction d'une ordonnance qui possède plusieurs nouveautés (121). Premièrement, l'ordonnance délivrée par un professionnel de santé est valable dans tout l'Union. Deuxièmement, les ordonnances ne sont plus renouvelables, désormais pour couvrir une période désirée le prescripteur doit inscrire la quantité totale à délivrer ou le nombre d'emballage avec leur taille. Troisièmement, les mises en garde permettant le bon usage doivent être inscrites sur l'ordonnance. Il n'est pas possible de renvoyer le propriétaire au RCP, l'information doit apparaître en toute lettre, de façon concise et ne comporter que les éléments que le prescripteur juge utiles (122). Enfin, la délivrance à l'unité est possible lorsque le conditionnement et l'AMM le permettent (123).

N'ayant pas été abordée par le règlement, la durée générale de validité d'une ordonnance d'un an reste inchangée sauf pour les ordonnances concernant des antimicrobiens. La délivrance fractionnée est toujours possible, en fonction du conditionnement une quantité couvrant 1 mois ou 3 mois peut être distribuée. Il n'est toujours pas autorisé au pharmacien de substituer un médicament vétérinaire, tout changement doit se faire suite à un entretien avec le prescripteur. (Les modalités complètes de la délivrance en pharmacie de médicaments vétérinaires sous ordonnance se situe en Annexe 3)

2.3.3. Les antimicrobiens

Au cœur des préoccupations européennes et mondiales, la lutte contre la résistance aux antimicrobiens se poursuit notamment par l'ajout de nouvelles mesures législatives.

Les ordonnances contenant des antimicrobiens ne sont valides que pour une durée maximale de 5 jours à partir de la date de rédaction. On entend par J0 : le jour de rédaction, et l'ordonnance est valable jusqu'à J5 inclus. (121)

La prescription de ces médicaments pour améliorer le rendement ou la croissance d'un élevage ou pallier de mauvaises conditions d'hygiène est interdite. De la même façon, la prescription à des fins prophylactiques ou métaphylactiques est désormais interdite sauf cas exceptionnels. En effet, une utilisation prophylactique peut être faite pour l'administration à un animal individuel ou un nombre restreint d'animaux lorsque le risque d'infection ou de maladie infectieuse est très élevé et que les conséquences ont toutes les chances d'être graves. Si l'usage prophylactique concerne un antibiotique, un seul animal peut en bénéficier. Les traitements en métaphylaxie doivent également être restreints et ne sont possibles que si le risque de propagation d'une infection ou d'une maladie infectieuse dans le groupe d'animaux est élevé et lorsque aucune autre solution appropriée n'est disponible. Dans les deux cas l'ordonnance ne doit prévoir que la quantité suffisante pour couvrir la période à risque.

L'Union instaure à l'aide de règlements délégués une liste des antimicrobiens réservés à l'usage humain. Le Règlement délégué (UE) 2021/1760 définit les critères pour la désignation des antimicrobiens qui doivent être réservés au traitement de certaines infections chez l'Homme (124) et le Règlement d'exécution 2022/1255 liste les substances concernées (125). Chaque état membre peut rajouter une substance à cette liste pour la mise en œuvre de politique locale. Cependant elle doit être en mesure de le justifier. L'Union prévoit également des listes d'antimicrobiens à usage conditionnel. En conséquence, les médicaments antimicrobiens utilisés dans le cadre de la cascade doivent respecter le contenu de ses listes. En France, des listes sont déjà en vigueur (126) et ont contribué à la réussite des plans Ecoantibio. L'Union harmonise cette pratique en étendant le principe sur tous ses territoires. En effet, des disparités dans les pays voisins pourraient provoquer le développement de résistances qui pourraient voir le jour dans des pays qui avaient pourtant mis en place des dispositifs de lutte.

D'autres mesures sont instaurées afin de minimiser le risque d'apparition de résistance. Lorsqu'une demande d'AMM est présentée devant une autorité, celle-ci prend en compte dans la balance bénéfice/risque, le potentiel d'une substance à développer des résistances. Si le risque est trop important, il peut être donné comme motif de refus d'autorisation. (127)

Depuis plusieurs années, la consommation animale d'antimicrobiens est étudiée par la participation des pays européens au projet ESVAC (*European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption*). Pour se faire des données à travers toute l'Europe sont récoltées sur la base du volontariat des États membres et transmises aux institutions de l'Union (128). Le règlement 2019/6 précise les modalités de la future collecte obligatoire, notamment par le règlement délégué (UE) 2021/578 de la Commission du 29 janvier 2021 qui concerne les exigences relatives à la collecte de données (129), ainsi que le règlement d'exécution (UE) 2022/209 de la Commission du 16 février 2022 établissant le format des données à collecter et à communiquer (130). Les déclarations sont faites à l'aide de rapports annuels dématérialisés.

Pour l'établissement du système de collecte à travers l'Union une approche progressive peut être utilisée par les États membres :

- Le premier rapport sur le volume des ventes d'antimicrobiens pertinents doit être rendu au plus tard le 30 juin 2024. (Art. 12 du règlement 2021/578) ;
- Le premier rapport sur l'utilisation d'antimicrobiens chez certaines espèces productrices de denrées alimentaires doit être rendu au plus tard le 30 septembre 2024, à savoir les bovins, porcs, poulets et dindes ;
- A partir du 30 juin 2027, sont ajoutées les espèces suivantes : autres volailles, ovins, caprins, poissons, chevaux, lapins, poissons ainsi que tout autre espèce pertinente productrice de denrées alimentaires ;
- A partir du 30 juin 2030, des espèces non productrices de denrées sont ajoutées au rapport annuel : chien, chat et animaux à fourrure. (Art 15 du règlement 2021/578).

Les États membres devront veiller à l'exactitude et à la qualité des données afin qu'elles soient comparables lors de la mise en commun pour l'analyse de la consommation antimicrobienne européenne.

Les informations obtenues par les États membres sont recueillies auprès des : titulaires d'autorisations de mise sur le marché, des grossistes, des détaillants, des établissements de fabrication d'aliments pour animaux, des pharmacies ou des vétérinaires. En France, les cessions de médicaments comprenant une ou plusieurs substances antibiotiques devaient déjà être déclarées par l'intermédiaire d'un portail informatique sur le site de l'ANSES (131). Ce procédé est modifié car les déclarations sont élargies à tous les antimicrobiens (132). Les vétérinaires et les pharmaciens sont temporairement exonérés de cette obligation, le temps que se mette en place un système de collecte de données adapté à leur exercice.

2.3.4. Les médicaments vétérinaires immunologiques

Regroupant tous les « médicaments vétérinaires destinés à être administrés à un animal en vue de provoquer une immunité active ou passive ou de diagnostiquer son état d'immunité », Cette catégorie de médicaments comprend les vaccins et sérums utilisés en médecine vétérinaire. (133)

Un médicament vétérinaire immunologique peut être interdit dans un État membre, si la pathologie qu'il cible est de faible incidence, s'il nuit à un programme de lutte ou encore s'il interfère dans les processus de sécurité de l'alimentation. Ces conditions sont toutes présentes dans le Code de Santé Publique (134). En revanche, le règlement précise les critères selon lesquels certains médicaments immunologiques peuvent être utilisés malgré l'absence d'autorisation dans l'Union (135):

- En l'absence d'un médicament vétérinaire non immunologique pour répondre à une situation de crise sanitaire, en cas d'apparition d'un foyer d'une maladie répertoriée au sens de l'article 5 du règlement (UE) 2016/429, listée dans son Annexe II (136) ou d'une maladie émergente au sens de l'article 6 dudit règlement ;
- Lorsqu'un médicament vétérinaire immunologique a été autorisé mais n'est plus disponible au sein de l'Union pour une maladie qui n'est pas visée à l'article 5 ou 6 du règlement (UE) 2016/429 mais qui est déjà présente dans l'Union ;
- Lorsque l'animal traité est destiné à l'export dans un pays tiers. Afin de respecter les exigences sanitaires du pays de destination, il peut être administré un médicament vétérinaire immunologique autorisé dans ce pays.

Elle comprend aussi les médicaments vétérinaires immunologiques inactivés qui correspondent dans la loi française aux autovaccins (137). Les autovaccins sont élaborés à partir de prélèvement vétérinaire sur un animal malade ou décédé. Ces prélèvements sont envoyés à un laboratoire de diagnostic pour isoler la souche responsable de l'infection. En fonction du résultat, le vétérinaire prescrit la fabrication d'un autovaccin à partir de la souche isolée par une entreprise agréée. Quatre à six semaines plus tard, le vétérinaire reçoit l'autovaccin qu'il peut inoculer aux animaux concernés (138). Ces autovaccins ne peuvent être prescrits que lorsqu'aucun médicament vétérinaire immunologique n'est disponible pour l'espèce et l'indication donnée (139).

2.3.5. Médicaments vétérinaires homéopathiques

Les médicaments vétérinaires homéopathiques suivent une procédure d'enregistrement lorsqu'ils remplissent plusieurs conditions : leur administration respecte une voie décrite dans la pharmacopée européenne ou une pharmacopée d'un État membre, leur dilution ne contient pas plus d'une partie par 10 000 de la teinture mère et ils ne mentionnent pas d'indication thérapeutique. Une demande d'enregistrement peut concerner plusieurs médicaments homéopathiques s'ils ont la même souche à la même dilution et se présentent sous la même forme pharmaceutique.

Les informations requises pour le dossier de demande d'enregistrement n'évoluent pas par rapport à la législation française, mais la durée de la procédure passe à 90 jours au lieu de 120 jours (140). De plus, dans le cas d'une réponse favorable, l'enregistrement est directement de durée illimitée. Enfin, Le titulaire d'enregistrement doit justifier d'une autorisation de fabrication conforme à la nouvelle réglementation et doit respecter les mêmes obligations que les titulaires d'AMM. (141)

2.3.6. Règles d'application de la cascade

Dans le cas où un médicament vétérinaire est indisponible et qu'aucune alternative n'est possible pour une indication et une espèce donnée, le vétérinaire peut à titre exceptionnel, sous sa responsabilité personnelle directe, prescrire un médicament en dehors de son AMM. Ce principe est plus communément appelé « cascade vétérinaire », en effet, les différentes possibilités qui s'offrent au vétérinaire ne sont utilisables que si la précédente option est inexploitable. La cascade doit désormais être appliquée selon les termes des articles 112 à 115 du règlement européen.

En premier lieu, le vétérinaire peut recourir à l'utilisation d'un médicament autorisé en France pour la même indication mais chez une espèce différente, pour la même espèce dans une indication différente ou pour une indication et une espèce différente. Si aucune de ces options n'est envisageable, il peut faire une demande d'importation pour un médicament vétérinaire autorisé dans un autre État membre qui suit les mêmes critères que cités précédemment (142). Cependant lorsque l'espèce que l'on cherche à traiter est une espèce terrestre productrice de denrées alimentaires ou une espèce aquatiques productrices de denrées alimentaires des critères additionnels doivent être pris en compte.

Toute substance administrée à un animal producteur de denrées alimentaires doit satisfaire aux critères fixés par le Règlement CE n° 470/2009 concernant les limites maximales de résidus (LMR) dans les aliments (143). Elle doit donc figurer dans le tableau

1 du Règlement CE n° 37/2010 qui fixe les substances autorisées ainsi que leurs LMR respectives (144). En première intention dans le processus de la cascade, le médicament désigné pour remplacer le traitement d'une espèce terrestre productrice de denrées doit lui-même être destiné à une espèce terrestre productrice de denrées. Si aucune solution n'est trouvée à ce niveau, en deuxième intention le vétérinaire peut rechercher un médicament adapté pour des espèces non productrices de denrées (145). Le premier échelon de la cascade suit le même principe pour les espèces aquatiques productrices de denrées. En revanche pour la seconde intention, le vétérinaire peut se rabattre sur un médicament destiné à une espèce terrestre productrice d'aliments et non une espèce non productrice comme précédemment (146).

A ce stade de la cascade, si aucune solution n'est trouvée, le vétérinaire peut utiliser un médicament humain à usage vétérinaire. Aucune liste réglementaire n'existe à ce sujet, le vétérinaire doit faire son choix en s'appuyant sur la littérature scientifique en sa possession. Si l'administration est destinée à un animal producteur de denrées, le médicament humain choisi devra comporter des substances dont la LMR est connue. Dans le cas d'un antimicrobien, il ne peut appartenir aux antimicrobiens réservés à l'usage humain. Sans solution adéquate, le vétérinaire peut prescrire une préparation extemporanée. Enfin en ultime recours, il est possible de faire appel à un médicament concernant la même indication et la même espèce provenant d'un pays tiers. Pour toute demande de médicament provenant d'un autre pays, une demande d'importation doit être formulée et justifiée par le vétérinaire auprès de l'ANMV.

Dans le cadre d'un médicament utilisé chez des animaux producteurs d'aliments, mais qui est administré à une espèce pour laquelle il n'a pas d'indication, son RCP ne comporte pas de temps d'attente (TA) spécifique. Afin de pallier cette problématique, des temps d'attente forfaitaires sont employés. Les règles concernant leur application et leur calcul sont ainsi modifiées (147):

- **Lait** : non inférieur au TA le plus long prévu dans le RCP pour le lait multiplié par 1,5. Si le RCP du médicament ne mentionne pas de TA pour le lait, il sera au minimum de 7 jours. Si le TA prévu dans le RCP est nul alors le TA forfaitaire sera de 1 jour ;
- **Viande grasse et abats** : non inférieur au TA le plus long prévu dans le RCP pour la viande et les abats multiplié par 1.5, si le RCP ne comprend pas de TA pour la viande et les abats il sera au minimum de 28 jours. Enfin, si jamais le TA du RCP est nul et que le médicament est utilisé pour des animaux d'une famille taxinomique autre que les espèces cibles autorisées, alors le TA forfaitaire sera de 1 jour ;
- **Œufs** : non inférieur au TA le plus long prévu dans le RCP pour les œufs multiplié par 1.5, si le RCP ne comprend pas de TA pour les œufs il sera au minimum de 10 jours ;

- **Chair de poisson** : non inférieur au TA le plus long prévu dans le RCP pour les espèces aquatiques multiplié par 1.5 et exprimé en degrés-jours, si le médicament ne comprend pas de TA pour la chair de poisson il sera au minimum de 500 degrés-jours (somme des températures de l'eau dans laquelle évolue le poisson pour une durée donnée : 25 jours dans une eau à 20°C = 500 degrés-jours). Si le TA le plus long du RCP pour n'importe quel animal est nul alors le TA forfaitaire sera de 25 degrés-jours ;
- **Abeille** : le TA est déterminé par le vétérinaire après examen de la ruche ;
- Médicaments appartenant à la liste des substances essentielles aux équidés : TA de 6 mois.

Dans ce contexte, le « TA le plus long » est bien le TA le plus long trouvé dans le RCP de la **spécialité** et non de la molécule, pour la denrée en question. Si le nombre de jours ou de degrés-jours s'exprime en fraction après calcul, il est arrondi au nombre de jours le plus proche supérieur.

Une prescription contenant une spécialité utilisée dans le cadre de la cascade doit faire figurer une mention à cet effet, par exemple « prescription hors AMM ». Une augmentation des doses pour compenser un échec thérapeutique n'impact pas le TA forfaitaire mais doit être justifiée. (122)

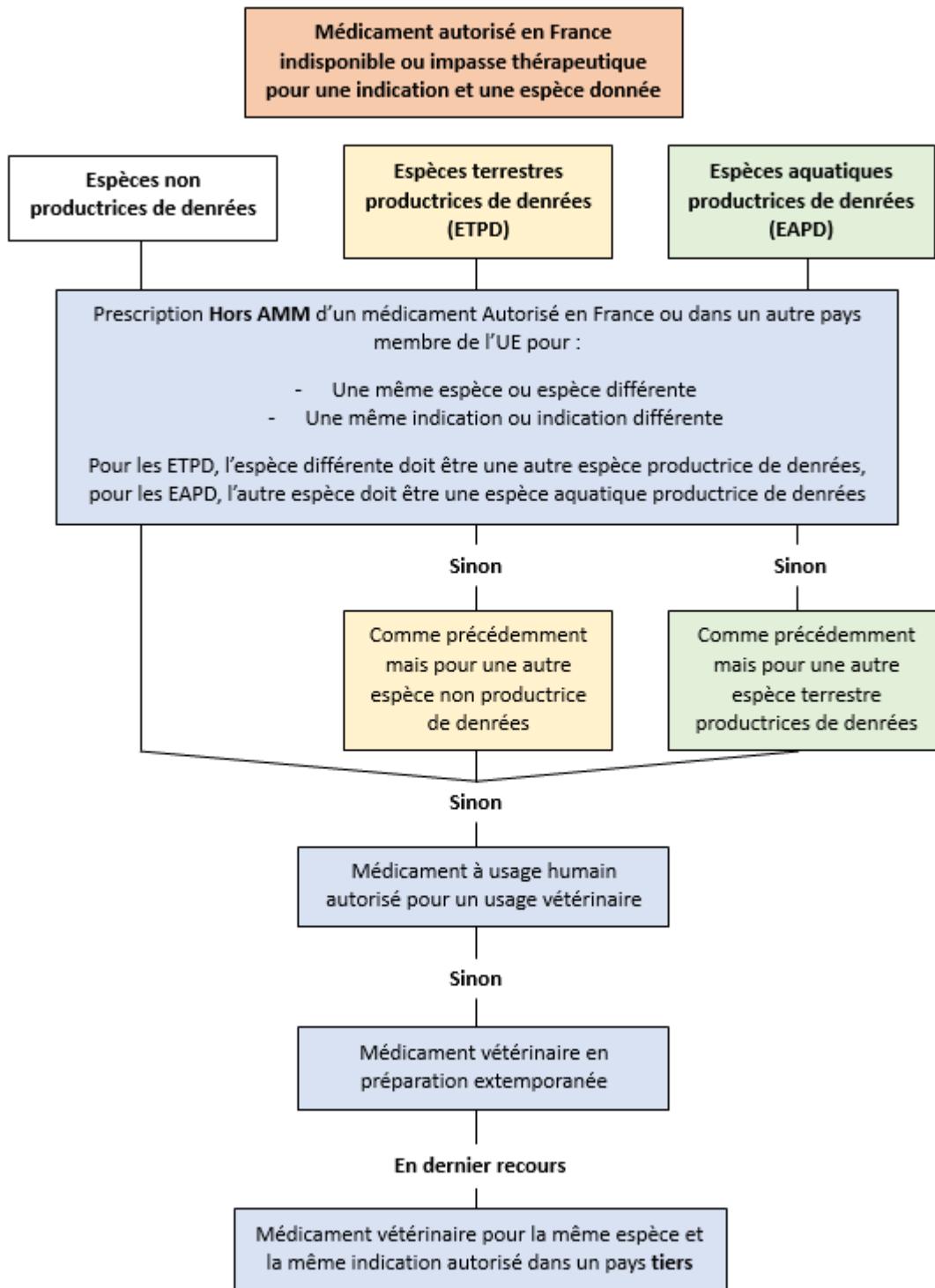


Figure 4: Schématisation de la nouvelle cascade conformément aux articles 112, 113 et 114 du Règlement 2019/6 (source : réalisé par l'auteur de la thèse)

2.4. Modifications communes

2.4.1. Registres

La législation vétérinaire impose la tenue de registres de la fabrication à l'administration du médicament pour assurer une traçabilité sur l'ensemble du cycle. En effet, lorsque le médicament est cédé au prochain maillon du cycle de vie du médicament, l'acte est enregistré et conservé. Le registre comprend la date de transaction, le nom, la forme et le dosage du médicament en question, son numéro de lot et d'AMM, sa date d'expiration, la quantité fournie ou reçue ainsi que l'identification et l'adresse du fournisseur ou du destinataire. Ces données sont collectées lors d'échange entre fabricants, distributeurs en gros et distributeurs au détail. La conservation est déterminée soit par la date d'expiration du lot à laquelle est ajoutée une année ; soit par 5 ans suivant l'enregistrement. La durée la plus longue est retenue. Les distributeurs en gros et les distributeurs au détail sont tenus de réaliser, une fois par an, la balance des entrées et sorties de médicaments vétérinaires. Toute différence doit être inscrite dans le registre.

Lorsqu'un distributeur au détail délivre un médicament vétérinaire à un propriétaire, il doit consigner informatiquement ou dans un registre papier : date de transaction, nom, forme et dosage du médicament, numéro de lot et d'AMM, date d'expiration, quantité délivrée, nom et adresse du fournisseur, nom et coordonnées du prescripteur ainsi qu'une copie de l'ordonnance. Ces éléments doivent être conservés pour une durée de 5 ans (148). Dans la loi française, cette durée est actuellement de 10 ans (149). Les pays membres sont libres de fixer leur propre durée de conservation mais avec cette différence importante il est possible qu'à défaut de s'aligner, la législation française diminue la période de conservation.

Le propriétaire ou détenteur d'animaux de production doit à son tour tenir un registre des médicaments qui lui ont été délivrés et qui ont été administrés à son élevage. Ce registre mentionne la date d'administration, le nom et la quantité de médicament administré, nom et adresse du fournisseur, preuve d'acquisition, identification de l'animal ou du groupe d'animaux traité, nom et coordonnées du prescripteur, le temps d'attente même s'il est égal à 0 ainsi que la durée du traitement. Si ces informations sont toutes portées sur l'ordonnance, la conservation de cette dernière dans le registre peut exempter leur retranscription (150). Lorsque l'animal en question est un cheval, ces informations sont consignées dans le registre d'identification unique dont les modalités sont décrites dans le Règlement délégué (UE) 2021/577 de la Commission du 29 janvier 2021 (151). Ces documents doivent être conservés pendant 5 ans.

2.4.2. Sanctions

Afin d'inciter l'adhésion des titulaires d'autorisation aux nouvelles exigences, le non-respect de leurs obligations peut avoir pour conséquences des sanctions financières voir la suspension ou le retrait de leur autorisation (AMM, Distribution, Fabrication). Une notification est transmise à l'intéressé lui détaillant les faits reprochés. Un délai lui est laissé pour rectifier la situation ou justifier sa position. A l'issue de ce délai, si la situation n'est pas régularisée une sanction est établie.

Pour les titulaires d'AMM, lorsque l'infraction concerne un médicament autorisé par voie centrale, la Commission décide de la sanction. Sur le plan financier, l'amende ne peut dépasser 5% du chiffre d'affaires réalisé dans l'Union. Une astreinte journalière peut également être prononcée ne dépassant pas 2,5% du chiffre d'affaires journalier dans l'Union. (152)

Si le médicament bénéficie d'une AMM obtenue par procédure nationale française, l'ANSES détermine la sanction. L'amende peut s'élever à 50 000 euros et l'astreinte journalière est limitée à 2500 euros. Ces sommes ont doublé par rapport aux amendes précédentes, elles ont été revues à la suite de l'adaptation dans le droit français. (153)

Le règlement européen a engendré la création de deux nouveaux articles L 5145-8 et L 5145-9 dans le code de santé publique. Lorsqu'un manquement aux règles de détention, de prescription, de délivrance ou d'utilisation des médicaments vétérinaires est attesté, une injonction est menée à l'égard du responsable. En absence de réponse à cette injonction, l'activité de l'établissement concernée peut être suspendue. Selon la gravité de la faute relevée, même la fermeture temporaire de l'établissement peut être envisagée. (154)

Lorsque le manquement concerne la vente en ligne, la fermeture temporaire du site peut être prononcée pour une durée maximale de 5 mois, renouvelable si l'infraction n'est toujours pas régularisée. Les sanctions financières sont lourdes car les amendes peuvent s'élever à 30% du chiffre d'affaires sans dépasser 1 million d'euros. A cela peut s'ajouter une astreinte journalière d'un maximum de 1000 euros. (155)

Ces changements sont accompagnés d'une révision des sanctions préexistantes. En effet, l'ordonnance du 23 Mars 2022 (37) a considérablement augmenté le montant de certaines amendes ainsi qu'étendu leur socle d'application :

Tableau 1: Tableau comparatif des sanctions modifiées par l'Ordonnance du 23 Mars 2022 adaptant le droit européen dans le CSP

Article (L)	Thème	Sanction précédente	Sanction modifiée (ordonnance 2022)
5441-4	Absence de personne qualifiée responsable	2 ans et 30 000 euros d'amende	2 ans et 150 000 euros d'amende
5441-5	Absence d'autorisation fabrication - distribution	2 ans et 30 000 euros d'amende	2 ans et 150 000 euros d'amende
5441-8	Vente sans AMM – Importation sans autorisation – Commerce parallèle sans autorisation – Vente de médicaments immunitaires interdits	2 ans et 30 000 euros d'amende	5 ans et 375 000 euros d'amende Passant à 7 ans et 750 000 euros d'amende si risque pour santé humaine, animale, environnementale
5441-8-1	Manquement de la personne qualifiée responsable	Création de loi	2 ans et 150 000 euros d'amende
5441-15	Déclaration d'effet indésirable par le titulaire d'AMM	2 ans et 30 000 euros d'amende pour ne pas avoir prévenu les autorités compétentes d'un effet indésirable grave ou un effet indésirable pour l'homme	2 ans et 30 000 euros d'amende pour non-déclaration sur la base de données de Pharmacovigilance de tout effet indésirable présumé

L'évolution est sans appel, l'Union compte sur un effet dissuasif pour contraindre les entreprises à respecter les nouveautés et atteindre les objectifs fixés. De plus, les montants sont plus en phase avec le pouvoir économique grandissant des entreprises européennes vétérinaires.

Les sanctions revues concernent relativement peu les pharmaciens d'officine qui doivent cependant prendre en compte les nouvelles exigences et règles de dispensation de la réglementation européenne dans leur exercice. Bien qu'ils ne constituent pas la majorité des cas convoqués devant les chambres de disciplines, les pharmaciens ne sont pas exempts de rappel à l'ordre, voir de condamnation pour non-respect de la réglementation en matière de pharmacie vétérinaire.

Comme le suggère le tableau ci-dessous qui regroupe toutes les affaires des vingt dernières années qui ont pour principal chef d'accusation un manquement à l'exercice de la pharmacie vétérinaire (156) : **Jurisprudence ONP Tableau Annexe 4.**

Les sanctions sont assez variables mais l'interdiction d'exercer est le degré de punition le plus souvent rencontré. Dans chaque jugement la fréquence et la quantité des actes frauduleux sont prises en compte, ainsi que la relation compliquée qui peut exister entre pharmacien et vétérinaire sur la fourniture ou non d'ordonnance. Bien que ces arguments de défense soient entendus par les chambres de discipline et conduisent à des réductions de peine en appel, ils n'exonèrent pas les pharmaciens de punition. D'autant plus que le statut de l'animal a changé en 2015, n'étant plus considéré comme un simple meuble, les condamnations en lien avec leur santé et leur bien être peuvent ainsi avoir de plus lourdes conséquences.

3. Conséquence pour les métiers de la pharmacie

3.1. Recherche et Développement

Deux des objectifs notables de la législation sont d'alléger les procédures administratives et promouvoir l'investissement en pharmacie vétérinaire. Ces objectifs sont remplis notamment par l'allongement des périodes de protections des données et d'une demande unique au sein de l'Union qui aboutit sur une AMM illimitée. La législation apporte également des outils pour faciliter l'accès aux marchés limités et motiver la recherche de nouveaux antimicrobiens. Pharmaciens et vétérinaires chercheurs peuvent ainsi espérer trouver des financements plus aisément d'autant plus que le secteur dans sa globalité est fleurissant. Néanmoins, lors du développement de potentiels antimicrobiens, des données supplémentaires devront être fournies. En effet, des études de risques liées aux résistances devront être menées et un plan de gestion de ces risques devra être élaboré. Cette mesure de sécurité, bien que compréhensible, semble malgré tout être un frein à la découverte de nouveaux antimicrobiens. Enfin, lors de la réalisation des essais cliniques, les bonnes pratiques cliniques de la Coopération internationale sur l'harmonisation (VICH) devront être respectées.

Tableau 2: Tableau récapitulatif des changements apportés par le Règlement 2019/6 pour les métiers de la recherche et du développement en pharmacie vétérinaire

Thématique	Avant	Après
Protection des données	10 ans avec un maximum à 13 ans	10 ans avec un maximum à 18 ans 14 ans pour les espèces mineures et antimicrobiens
AMM	5 ans puis demande de renouvellement pour une durée illimité	Directement illimitée
Antimicrobiens	/	Risque d'apparition de résistance entre dans la balance bénéfice risque. Étude du risque requise Plan de gestion de ce risque à présenter dans le dossier d'AMM

Marché limité	Cadre mal défini dans le CSP « rareté d'indication »	Cadre défini Dossier d'AMM allégé sur les données d'innocuité et d'efficacité
Bonnes Pratiques Cliniques	Fixées par le directeur général de l'ANSES	Doivent tenir compte des lignes directrices internationales du VICH
Classification et exonération	Régime des substances vénéneuses liste I et liste II Exonération par procédure postérieure à l'AMM	Nouvelle classification induit directement l'exonération ou non d'une substance

3.2. Pharmaciens dans l'industrie

Les Bonnes Pratiques de Fabrication n'étant pas encore actualisées par l'Union, les modifications impactant les pharmaciens de l'industrie ne sont pas encore toutes connues. L'industrie doit jouer un rôle important dans la détection et la notification aux autorités de médicaments falsifiés. Les pharmaciens responsables auront la tâche de former le personnel aux BPF (lorsqu'elles seront disponibles) ainsi qu'à l'identification de médicaments contrefaits. Il rédige un rapport de contrôle valable dans toute l'Union pour chaque lot libéré, attestant qu'il suffit aux BPF. Cependant ce rôle de responsable qualité, jusqu'ici réservé aux pharmaciens et aux vétérinaires, est désormais accessible à d'autres diplômes.

Tableau 3: Tableau récapitulatif des changements apportés par le Règlement 2019/6 pour les métiers de l'industrie pharmaceutique impliqués dans la fabrication des médicaments vétérinaires

Thématique	Avant	Après
Bonnes Pratiques de Fabrication	/	En cours d'actualisation
Mission	/	Détection et notification de médicaments falsifiés
Personne Qualifiée Responsable	Pharmacien ou vétérinaire	Ouvert aux diplômés : en médecine humaine, chimie,

		chimie et technologie pharmaceutique et biologie / Rédaction d'un rapport de contrôle valable dans toute l'Union
--	--	--

3.3. Pharmaciens dans la répartition

Afin de pouvoir distribuer des médicaments vétérinaires, les pharmaciens répartiteurs doivent avoir une autorisation de distribution en gros répertoriée dans la base de données *EudraGMDP*. Un responsable qualité doit vérifier que les dernières BPD soient appliquées. Il doit donc former le personnel à l'identification des médicaments falsifiés et agencer des zones sécurisées pour des médicaments dangereux ou susceptibles d'être détournés. Les nouvelles BPD n'ont pas vocation à être plus strictes que celles appliquées au médicament humain. Les changements en lien avec leur mise en place ne transforment donc pas fondamentalement le milieu de la répartition, qui distribue souvent les deux types de médicament.

Tableau 4: Tableau récapitulatif des changements apportés par le Règlement 2019/6 pour les métiers de la répartition des médicaments vétérinaires

Thématique	Avant	Après
Autorisation de Distribution en gros	/	Enregistrement dans la base <i>EudraGMDP</i>
Bonnes Pratiques de Distribution en gros	Inexistantes pour le médicament vétérinaire	Bonnes Pratiques de Distribution en gros du Règlement d'exécution 2021/1248
Mission	/	Approvisionnement approprié et continu dans les limites de sa responsabilité / Détection et notification de médicaments falsifiés

3.4. Pharmacien responsable de pharmacovigilance

Entre la mise en commun des données sur *l'Eudravigilance Veterinary* et la révision des BPPV les métiers de la pharmacovigilance doivent adapter leurs pratiques. Le but de la pharmacovigilance reste la collecte d'effets indésirables et leur analyse afin d'établir un éventuel lien de causalité. Cependant le mode opératoire pour arriver à ce résultat est différent. Désormais, la gestion de la pharmacovigilance est centrée au niveau de l'Union et la balance bénéfice/risque est surveillée en continue.

A la place d'un rapport périodique actualisé, envoyé aux autorités semestriellement, puis annuellement puis tous les 3 ans, le responsable de pharmacovigilance doit analyser et évaluer la sécurité du médicament en permanence. Un responsable est assigné à un dossier permanent du système de pharmacovigilance (DPSP) qui se consacre à un seul médicament. Il doit le maintenir à jour et s'occuper du processus de gestion des signaux dont il renseigne les résultats dans la base de données européennes. Un rapport sur les conclusions du processus de gestion des signaux doit être transmis aux autorités européennes, au minimum une fois par an. Afin d'assurer une prise en charge correcte des effets indésirables signalés, le responsable doit contrôler le système de pharmacovigilance en place et apporter des mesures correctives appropriées. Ces modifications devront donc être incorporées dans le DPSP. Comme précédemment, il veille au respect des BPPV et sert de point de contact lors d'inspections concernant leur application.

Ce responsable peut être amené à travailler en collaboration avec un représentant local de pharmacovigilance désigné par le titulaire d'AMM. Il est chargé de récolter pour son titulaire, les effets indésirables qui surviennent sur son territoire d'action. Il doit être connu des autorités locales et exercer ses fonctions dans un local sur le territoire en question. En France une déclaration auprès du Directeur de l'ANSES doit être faite et son local doit se situer dans le pays. Étant le représentant du titulaire d'AMM, il est le point de communication avec les autorités locales et doit pouvoir s'entretenir avec eux dans leur propre langue.

Tableau 5: Tableau récapitulatif des changements apportés par le Règlement 2019/6 pour les métiers de la pharmacovigilance vétérinaire

Thématique	Avant	Après
Système de pharmacovigilance	Détection des effets indésirables → centralisation par les autorités nationales (ANMV) Rapport périodique envoyé à l'Union par intervalle de temps	Système de surveillance continu et centré au niveau Européen Création des DPSP (1 par médicament) analyse permanente de la balance b/r
Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance	Fixées par le directeur général de l'ANSES en accord avec les VGVP (<i>Veterinary Good Pharmacovigilance practices</i>) de l'UE	Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance du Règlement d'exécution 2021/1281
Personne Qualifiée Responsable	/	Responsable d'un DPSP / Veille au processus de gestion des signaux en continu et transmet un rapport sur leurs conclusions aux autorités au minimum une fois par an
Représentant de pharmacovigilance	/	Récolte les effets indésirables / Contact pour les autorités locales / local sur le territoire / déclaré auprès de l'ANSES
Eudravigilance Veterinary	/	Base centralisant les données de pharmacovigilance

3.5. Pharmacien dans le marketing

Le milieu du marketing pour les médicaments vétérinaires ne doit pas s'adapter à de grands changements concernant les règles de publicité auxquelles il est soumis. Ils doivent cependant prendre en compte lors de l'élaboration de leur publicité, qu'aucune confusion ne peut se faire qu'en au statut du produit présenté. Un médicament ne doit pas pouvoir être confondu avec un aliment ou un produit biocide.

Le milieu peut être amené à collaborer avec un représentant du titulaire d'AMM, quand ce dernier n'exerce pas lui-même ses opérations de publicité. Comme pour le représentant en pharmacovigilance, il doit être déclaré auprès de l'ANSES et exercer ses fonctions dans un local sur le territoire national.

Tableau 6: Tableau récapitulatif des changements apportés par le Règlement 2019/6 pour les métiers du marketing

Thématique	Avant	Après
Règles de publicité	/	Ajout : un médicament ne doit pas pouvoir être confondu dans une publicité avec un produit biocide ou un aliment
Représentant du titulaire	/	Exécute les opérations de publicité à la place du titulaire / local sur le territoire / déclaré auprès de l'ANSES

3.6. Pharmacien d'officine

Lorsqu'une ordonnance vétérinaire est présentée au comptoir de l'officine, le pharmacien et son équipe doivent veiller à l'application des nouvelles règles. Les ordonnances vétérinaires sont valables dans toute l'Union mais ne sont plus renouvelables. Elles doivent donc contenir la quantité ou la durée totale de traitement voulue par le prescripteur. Des indications concernant le bon usage du médicament devront figurer sur l'ordonnance. Elles ne pourront pas être remplacées par un simple renvoi au RCP. Ces informations seront précieuses pour les équipes officinales généralement moins formées en

pharmacie vétérinaire qui pourront également s'appuyer sur la base de données européennes : UDP, pour accéder aux RCP vétérinaires dans leur intégralité. La délivrance à l'unité est désormais possible lorsqu'elle ne porte pas atteinte à l'intégrité du conditionnement primaire et qu'elle est autorisée dans le RCP. Si le médicament est prescrit dans le cadre de l'application de la cascade, une mention à cet effet doit être présente, par exemple : « hors AMM ».

Le pharmacien doit redoubler de vigilance et d'attention lors de la délivrance d'antimicrobiens et de médicaments dans le cadre de la cascade. En effet, ces deux points de la réglementation apportent le plus de changements aux règles antérieures.

Une ordonnance comprenant des antimicrobiens n'est valable que 5 jours à partir de sa rédaction. Toute ordonnance présentée passé ce délai ne peut être délivrée. Le pharmacien doit donc vérifier le statut du médicament prescrit et, le cas échéant, s'assurer que l'antimicrobien ne fait pas partie de la liste des traitements réservés à l'Homme établie par l'Union. Les antimicrobiens ne peuvent être prescrits dans un but prophylactique ou métaphylactique, sauf cas particuliers justifiés. Bien que la vérification de cette mesure par le pharmacien d'officine semble compliquée en pratique, il doit être conscient de la législation et questionner son interlocuteur voire concerter directement le prescripteur en cas de doute.

Les médicaments utilisés dans le cadre de la cascade doivent suivre la nouvelle hiérarchie instaurée par le règlement et appliquer les nouveaux temps d'attente forfaitaire, lorsqu'ils sont utilisés chez des animaux dont les denrées sont destinées à la consommation.

Tout acte doit être scrupuleusement enregistré lors de délivrance de médicament en pharmacie. La même rigueur doit s'appliquer au médicament vétérinaire d'autant plus que les cessions d'antimicrobiens à l'officine devront être déclarées aux autorités dans un futur proche.

Si la pharmacie propose des médicaments vétérinaires de conseil sur un site de vente en ligne, elle doit veiller à ce que le logo officiel de l'Union soit présent sur chaque page en contenant. Le titulaire doit veiller à ce que son site soit référencé auprès de l'autorité compétente nationale : l'ANMV-ANSES. Les pharmacies exerçant une activité de sous-traitance de préparations extemporanées vétérinaires doivent le déclarer dans un rapport annuel au directeur général de l'ANSES.

Enfin, l'abolition du système d'exonération du médicament peut potentiellement ouvrir la porte à d'autres médicaments conseils sur le marché. Une mesure qui peut voir les officines élargir leur offre de soin vétérinaire.

Tableau 7: Tableau récapitulatif des changements apportés par le Règlement 2019/6 pour les métiers de l'officine en matière de pharmacie vétérinaire

Thématique	Avant	Après
Ordonnance	Renouvelable	Valable dans toute l'Union Non renouvelable / Mentions pour la bonne utilisation du médicament / Délivrance à l'unité possible selon conditions /
Antimicrobiens	/	Ordonnance valable 5 jours (J5 inclus avec J0 : jour de rédaction) Prescription en prophylaxie ou en métaphylaxie interdite (sauf conditions) Liste des traitements réservés à l'homme (Règl. Ex. 2022/1255)
Cascade	/	Nouvelle hiérarchie pour les animaux producteurs de denrées
Préparations	/	Rapport annuel des activités de sous-traitance au directeur général de l'ANSES
Classification et exonération	Régime des substances véneneuses liste I et liste II Exonération par procédure postérieure à l'AMM	Nouvelle classification induit directement l'exonération ou non d'une substance
Union Product Database	/	Regroupement des RCP harmonisés
Vente en ligne	/	Logo européen / déclaration à l'ANMV

Conclusion

La réglementation est une harmonisation des lois pour que les pays membres fonctionnent selon un même modèle opératoire avec les mêmes exigences de qualité et de sécurité. L'Agence nationale du médicament vétérinaire est à la base du projet, qu'elle a initié lors de la présidence française de l'Union européenne en 2008 et dont elle a grandement influencé la conception. Le système français ne subit donc pas de bouleversement dans son organisation mais doit toutefois s'adapter.

L'Union européenne offre une panoplie d'outils favorables aux entreprises. Cette nouvelle réglementation allège leur charge administrative et leur permet d'accéder plus facilement aux marchés de niche. En contrepartie, elle leur demande de jouer un rôle important dans l'amélioration de la sécurité et de la qualité des médicaments vétérinaires disponibles en Europe. Notamment avec l'application des nouvelles Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution ainsi que les différentes mesures concernant les antimicrobiens.

Le point de divergence le plus important avec le système français se trouve au niveau de la gestion de la pharmacovigilance. Son fonctionnement est remodelé et centralisé au niveau de l'Union avec la création de l'*Eudravigilance veterinary*. La collecte et la déclaration d'effets indésirables suivent le même principe que la législation précédente. En revanche, l'analyse de la balance bénéfice/risque est étudiée en continue et tous les éléments concernant un médicament sont répertoriés dans un DPSP.

Du point de vue de la sphère officinale, la place et les missions du pharmacien sont peu impactées par la nouvelle législation. Il n'en n'est pas moins vrai que de nouvelles mentions et règles sont à respecter sur les ordonnances vétérinaires. L'application de ces dernières nécessite des connaissances plus approfondies en pharmacie vétérinaire que le socle commun délivré par les universités de pharmacie. En particulier, lors de la délivrance d'antimicrobiens.

Aux yeux de la loi française et européenne, les pharmaciens sont ayants droit et engagent leur responsabilité lorsqu'ils délivrent des médicaments vétérinaires. Nous devons collectivement nous interroger sur notre formation et prévoir un enseignement plus en accord avec le rôle que nous avons à jouer. Des heures supplémentaires dédiées aux pathologies infectieuses, à l'étude sommaire d'autres espèces que les animaux de compagnie les plus classiques, permettraient aux étudiants de mieux cerner la législation parfois complexe du monde vétérinaire et dont ils auront la charge d'appliquer consciencieusement.

Bibliographie

1. Ollivier M. Reconstruire et comprendre l'histoire de la domestication du chien grâce à la paléogénétique. *Nouv Archéologie*. 5 sept 2017;(148) : 50-5.
2. Néolithique | Frise Chronologique [Internet]. [cité 27 avr 2023]. Disponible sur : <https://frise-chronologique.inrap.fr/neolithique>
3. Mark JJ. Encyclopédie de l'Histoire du Monde. [cité 27 avr 2023]. Une Brève Histoire de la Médecine Vétérinaire. Disponible sur : <https://www.worldhistory.org/trans/fr/2-1549/une-breve-histoire-de-la-medecine-veterinaire/>
4. Lebas JP. Préface. In : Pharmacie vétérinaire, chimique, théorique et pratique : à l'usage des élèves, des artistes et des propriétaires ; suivie d'un Tableau indicatif des principales maladies internes et externes qui affectent les animaux domestiques. 4ème éd. Paris : Imprimerie Gueffier ; 1827. p. 7-20.
5. data.bnf.fr [Internet]. [cité 27 avr 2023]. Jacques-Philippe Lebas (1781-1839). Disponible sur : https://data.bnf.fr/10441972/jacques-philippe_lebas/
6. Hubert G. Un mémoire de 1839 sur l'exercice de la pharmacie vétérinaire. *Rev Hist Pharm.* 1936 ; 24(96) : 428-31.
7. Cour Royale de Paris ; Justice Civile. *Gazette des Tribunaux, journal de jurisprudence et des débats judiciaires*. N°4351. Edition de Paris. Aout 1839 ; 1061.
8. Conseil National de l'Alimentation. L'après seconde guerre mondiale ; 1960, le consumérisme [Internet]. [cité 27 avr 2023]. Disponible sur : https://www.cna-alimentation.fr/FriseCNA_30ans/P09.xhtml
9. Delomenie P, Lacaze D, Guibe J, Manfredi A. *vie-publique.fr*. 2002 [cité 27 avr 2023]. Rapport sur la distribution au détail du médicament vétérinaire. Disponible sur : <http://www.vie-publique.fr/rapport/25560-la-distribution-au-detail-du-medicament-veterinaire>
10. Vetoquinol [Internet]. [cité 28 avr 2023]. Recherche et développement (R&D) chez Vetoquinol. Disponible sur : <https://www.vetoquinol.com/fr/qui-sommes-nous/recherche-developpement>
11. Règl. (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil. 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE. Annexe II. Titre I: Exigences relatives aux médicaments vétérinaires autres que les médicaments vétérinaires immunologiques. ELI.
12. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 5 nov 2023]. Procédures AMM. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/portails/1808/content/152981>
13. MSD Santé Animale France [Internet]. [cité 5 nov 2023]. Comment sont fabriqués les médicaments vétérinaires ? Disponible sur : <https://www.msdsante-animale.fr/fabrication-medicaments-veterinaires/>

14. Article L5143-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 28 avr 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045405249/2022-10-18?idSecParent=LEGISCTA000006155087
15. Article L5143-6 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 28 avr 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045405208/2022-10-18?idSecParent=LEGISCTA000006155087
16. Dispositif national de pharmacovigilance vétérinaire [Internet]. [cité 28 avr 2023]. Disponible sur : <https://pharmacovigilance-anmv.anses.fr/>
17. MESR. enseignementsup-recherche.gouv.fr. [cité 1 nov 2023]. Bulletin officiel ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche - Docteur en Pharmacie : Régime des études en vue du diplôme d'Etat. Disponible sur : <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/fr/bo/13/Hebdo20/ESRS1308349A.htm>
18. Devenir pharmacien : comment, pourquoi ? Son rôle essentiel | Cyclamed [Internet]. 2021 [cité 1 nov 2023]. Disponible sur : <https://www.cyclamed.org/devenir-pharmacien-comment-pourquoi-son-role-essentiel-9996/>
19. DU · Diplôme d'université Pharmacie vétérinaire pour petits et grands animaux [Internet]. 2020 [cité 1 nov 2023]. Disponible sur : <https://pofr.normandie-univ.fr/fr/formations/feuilleter-le-catalogue/sciences-technologies-sante-STS/diplome-formation-medicale-specialisee-YQ/du-diplome-d-universite-pharmacie-veterinaire-pour-petits-et-grands-animaux-KCP5LU7X.html>
20. Sénat [Internet]. 2021 [cité 1 nov 2023]. Désertification vétérinaire en milieu rural. Disponible sur : <https://www.senat.fr/questions/base/2021/qSEQ211225983.html>
21. Formation Maîtriser le conseil vétérinaire à l'officine | Santé Académie [Internet]. [cité 1 nov 2023]. Disponible sur : <https://www.santeacademie.com/formation/pro-de-sante/veterinaire>
22. Vetofficine | Mémo formation [Internet]. [cité 1 nov 2023]. Disponible sur : <https://www.vetofficine.com/fiches/all>
23. Piet L. La « traçabilité » des produits vétérinaires, entre intérêt sanitaire et intérêt économique. Un exemple d'analyse sociologique de la production des normes juridiques (enquête). Terrains Trav. 2004 ; 6(1) :30-48.
24. European Commission - European Commission [Internet]. [cité 16 déc 2023]. Interdiction des antibiotiques comme facteurs de croissance dans les aliments pour animaux. Disponible sur : https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/IP_05_1687
25. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2023 [cité 2 nov 2023]. Questions fréquentes sur les dispositions réglementaires relatives au médicament vétérinaire. Disponible sur :

- <https://www.anses.fr/fr/content/questions-fr%C3%A9quentes-sur-les-dispositions-r%C3%A9glementaires-relatives-au-m%C3%A9dicament-v%C3%A9t%C3%A9rininaire>
26. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne. ELI.
27. Marché mondial [Internet]. [cité 2 nov 2023]. Disponible sur : <https://www.leem.org/marche-mondial>
28. AnimalhealthEurope [Internet]. 2023 [cité 30 avr 2023]. AnimalhealthEurope | Facts and Figures. Disponible sur : <https://animalhealtheurope.eu/facts-and-figures/>
29. HealthforAnimals [Internet]. 2022 [cité 29 avr 2023]. HealthforAnimalsGlobal Trends in the Animal Health Sector |. Disponible sur : <https://www.healthforanimals.org/reports/global-trends-in-the-animal-health-sector/>
30. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2022 [cité 2 nov 2023]. Médicaments vétérinaires : que change la nouvelle réglementation européenne ? Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/m%C3%A9dicaments-v%C3%A9t%C3%A9rinaires-que-change-la-nouvelle-r%C3%A9glementation-europ%C3%A9enne>
31. WOAH - World Organisation for Animal Health [Internet]. [cité 30 avr 2023]. One Health. Disponible sur : <https://www.woah.org/en/what-we-do/global-initiatives/one-health/>
32. O'neil; et al. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: final report and recommendations [Internet]. The Review On Antimicrobial Resistance ; 2006 mai. Disponible sur : <https://amr-review.org/Publications.html>
33. Direction générale de l'alimentation. Ecoantibio: réduire l'utilisation des antibiotiques vétérinaires [Internet]. 2017. Disponible sur : <https://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecoantibio-2-2017-2022>
34. Plan Ecoantibio 2012-2016 : synthèse et principales réalisations [Internet]. Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté Alimentaire ; Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/plan-ecoantibio-2012-2017-lutte-contre-lantibioresistance>
35. Règl. (UE) 2019/4 du Parlement Européen et du Conseil. 11 décembre 2018. Concernant la fabrication, la mise sur le marché et l'utilisation d'aliments médicamenteux pour animaux, modifiant le règlement (CE) no 183/2005 du Parlement européen et du Conseil et abrogeant la directive 90/167/CEE du Conseil. Chapitre IV: prescription et utilisation. ELI.
36. Règl. (UE) 2019/5 modifiant le règlement (CE) n° 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, instituant une Agence européenne des médicaments et le règlement (CE) n° 1901/2006 relatif aux

- médicaments à usage pédiatrique ainsi que la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
- 37. Ordonnance n° 2022-414 du 23 mars 2022 portant adaptation des dispositions du code de la santé publique et du code rural et de la pêche maritime au droit de l'Union européenne dans le domaine des médicaments vétérinaires et aliments médicamenteux - Légifrance [Internet]. [cité 3 nov 2023]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045398547>
 - 38. Journal Officiel de l'Union Européenne. Règl. (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil. 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE. Chapitre I : objet, champ d'application et définitions. Art. 4. ELI déc 11, 2018.
 - 39. Action de l'UE pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens [Internet]. 2023 [cité 5 nov 2023]. Disponible sur : https://health.ec.europa.eu/antimicrobial-resistance/eu-action-antimicrobial-resistance_fr
 - 40. Article R5141-16 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 5 nov 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000023860648
 - 41. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 6. Introduction des demandes d'autorisation de mise sur le marché.
 - 42. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 8. Données à fournir avec la demande.
 - 43. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 9. Essais cliniques.
 - 44. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 5. Autorisations de mise sur le marché.
 - 45. Article L5141-5 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 5 nov 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000021666237/2010-07-01
 - 46. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 10. Etiquetage du conditionnement primaire des médicaments vétérinaires.

47. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 14. Notice des médicaments vétérinaires.
48. Article R5141-20 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 6 nov 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033365710
49. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 18. Médicaments vétérinaires génériques.
50. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 19. Médicaments vétérinaires hybrides.
51. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 23. Demandes concernant des marchés limités.
52. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 24. Validité d'une autorisation de mise sur le marché pour un marché limité et procédure de réexamen.
53. Article L5141-5-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 6 nov 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000021666232/2010-07-01/
54. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 25. Demandes dans des circonstances exceptionnelles.
55. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 26. Termes de l'autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles.
56. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 27. Validité d'une autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles et procédure de réexamen.
57. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 34. Classification des médicaments vétérinaires.

58. La fin programmée des exonérations sur le médicament vétérinaire [Internet]. USPO. 2022 [cité 6 nov 2023]. Disponible sur : <https://uspo.fr/la-fin-programmee-des-exonerations-sur-le-medicament-veterinaire/>
59. Arrêté du 24 avril 2012 portant exonération de la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine vétérinaire.
60. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 39. Période de protection de la documentation technique.
61. Article L5141-5-4 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 6 nov 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000021941917/2010-02-26
62. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 40. Prorogation et périodes supplémentaires de protection de la documentation technique.
63. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 44. Procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché.
64. Règlement (UE) n° 726/2004 du 31 Mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire ; Journal officiel de l'Union européenne ; Titre III : Autorisation et surveillance des médicaments vétérinaires.
65. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 42. Champ d'application de la procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché.
66. Article R5141-28 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 7 nov 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000023860214
67. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 46. Champ d'application de la procédure nationale d'autorisation de mise sur le marché.
68. Article R5141-47-4 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 7 nov 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000027859931

69. Article R5141-47-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 7 nov 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000027859938
70. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 52. Procédure de reconnaissance mutuelle des autorisations de mise sur le marché en application d'une procédure nationale.
71. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 53. Reconnaissance ultérieure des autorisations de mise sur le marché par de nouveaux Etats membres concernés.
72. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 54. Procédure de réexamen.
73. Directive (UE) 2001/82/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires ; Journal Officiel de l'Union Européenne ; Art. 33.
74. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 60. Modifications.
75. Règlement d'Exécution (UE) 2021/17 de la Comission du 8 janvier 2021, établissant une liste des modifications qui ne requièrent pas d'évaluation, conformément au règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil ; Journal Officiel de l'Union européenne ; Annexe.
76. Règlement (CE) N° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008, concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires ; Journal Officiel de l'Union Européenne.
77. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 61. Modifications ne requérant pas d'évaluation.
78. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 62. Demandes de modifications requérant une évaluation.
79. EMA. European Medicines Agency. 2021 [cité 8 nov 2023]. Union Product Database. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/overview/veterinary-medicines-regulation/union-product-database>
80. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal

- officiel de l'Union européenne ; Art. 55. Base de données de l'Union sur les médicaments vétérinaires.
81. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 56. Accès à la base de données sur les médicaments.
82. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 70. Procédure d'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit des médicaments vétérinaires de référence.
83. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 71. Procédure d'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit des médicaments vétérinaires génériques et hybrides.
84. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 72. Documentation relative à la sécurité pour l'environnement et évaluation des risques pour l'environnement de certains médicaments vétérinaires.
85. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 58. Responsabilités des titulaires d'autorisations de mise sur le marché.
86. Article L5142-1-5 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 8 nov 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045400590/2022-03-25
87. Article L5142-1-4 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 8 nov 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045400588/2022-03-25
88. EMA. European Medicines Agency. 2018 [cité 8 nov 2023]. EudraVigilance Veterinary. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/eudravigilance-veterinary>
89. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 73. Système de pharmacovigilance de l'Union.
90. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal

- officiel de l'Union européenne ; Art. 76. Notification et enregistrement des effets indésirables présumés.
91. Article R5141-105 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 8 nov 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000027859905
92. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 81. Processus de gestion des signaux.
93. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 75. Accès à la base de données sur la pharmacovigilance.
94. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 77. Responsabilités des titulaires d'autorisations de mise sur le marché en matière de pharmacovigilance.
95. Règlement d'exécution (UE) 2021/1281 de la Commission du 2 août 2021 portant modalités d'application du règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les bonnes pratiques de pharmacovigilance et le format, le contenu et le résumé du dossier permanent du système de pharmacovigilance pour les médicaments vétérinaires (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L août 2, 2021. Disponible sur : http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/1281/oj/fra
96. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 78. Personnes qualifiées responsables de la pharmacovigilance.
97. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 88. Autorisations de fabrication.
98. Article L5143-9-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 8 nov 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045400897/2022-03-25
99. EMA. European Medicines Agency. 2018 [cité 8 nov 2023]. EudraGMDP database. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/eudragmdp-database>
100. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 89. Demande d'autorisation de fabrication.

101. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 90. Procédure d'octroi des autorisations de fabrication.
102. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 92. Demande de modification des autorisations de fabrication.
103. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 94. Certificats de bonnes pratiques de fabrication.
104. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 93. Obligations du titulaire d'une autorisation de fabrication.
105. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 97. Personne qualifiée responsable de la fabrication et de la libération des lots.
106. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 96. Tenue d'un registre.
107. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2021 [cité 8 nov 2023]. Décision n° 2021-118 du 27 mai 2021 relative aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires - Publiée au Journal Officiel de la République Française le 18 juin 2021 - Reprise du JORF. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/d%C3%A9cision-n%C2%B0-2021-118-du-27-mai-2021-relative-aux-bonnes-pratiques-de-fabrication-des>
108. Règlement d'exécution (UE) 2021/1248 de la Commission du 29 juillet 2021 concernant les mesures relatives aux bonnes pratiques de distribution des médicaments vétérinaires conformément au règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L juill 29, 2021. Disponible sur : http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/1248/oj/fra
109. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 100. Demande et procédure d'autorisation de distribution en gros.
110. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 101. Obligations des distributeurs en gros.

111. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 102. Commerce parallèle de médicaments vétérinaires.
112. Article R5141-84 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 9 nov 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000030714460
113. Article R5141-83 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 9 nov 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000030714465
114. Article R5141-85-3 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 9 nov 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000030713515
115. Article R5141-86 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 9 nov 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033365726
116. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 119. Publicité pour les médicaments vétérinaires.
117. Décret n° 2021-1859 du 28 décembre 2021 pris pour l'application de l'article L. 5141-8 du code de la santé publique. 2021-1859 déc 28, 2021.
118. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 9 nov 2023]. Vente en ligne. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/portails/1808/content/153127>
119. Règlement d'exécution (UE) 2021/1904 de la Commission du 29 octobre 2021 portant adoption du design d'un logo commun pour la vente de médicaments vétérinaires au détail à distance (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L oct 29, 2021. Disponible sur : http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/1904/oj/fra
120. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 104. Vente de médicaments vétérinaires au détail à distance.
121. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 105. Ordonnances vétérinaires.
122. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2023 [cité 9 nov 2023]. Réglementation ; liste des questions-réponses pour les professionnels. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/r%C3%A9glementation>

123. Article L5141-14-5 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 9 nov 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045399361/2022-03-25
124. Règlement délégué (UE) 2021/1760 de la Commission du 26 mai 2021 complétant le règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil en définissant les critères pour la désignation des antimicrobiens qui doivent être réservés au traitement de certaines infections chez l'homme (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L mai 26, 2021. Disponible sur : http://data.europa.eu/eli/reg_del/2021/1760/oj/fra
125. Règlement d'exécution (UE) 2022/1255 de la Commission du 19 juillet 2022 désignant des antimicrobiens ou groupes d'antimicrobiens réservés au traitement de certaines infections chez l'homme, conformément au règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L juill 19, 2022. Disponible sur : http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/1255/oj/fra
126. Arrêté du 18 mars 2016 fixant la liste des substances antibiotiques d'importance critique prévue à l'article L. 5144-1-1 du code de la santé publique et fixant la liste des méthodes de réalisation du test de détermination de la sensibilité des souches bactériennes prévue à l'article R. 5141-117-2 - Légifrance [Internet]. [cité 9 nov 2023]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032291325/>
127. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 37. Décisions de refus d'autorisation de mise sur le marché.
128. EMA. European Medicines Agency. 2018 [cité 10 nov 2023]. European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC). Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/overview/antimicrobial-resistance/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac>
129. Règlement délégué (UE) 2021/578 de la Commission du 29 janvier 2021 complétant le règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences relatives à la collecte de données sur le volume des ventes de médicaments antimicrobiens et sur l'utilisation de ceux-ci chez l'animal (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L janv 29, 2021. Disponible sur : http://data.europa.eu/eli/reg_del/2021/578/oj/fra
130. Règlement d'exécution (UE) 2022/209 de la Commission du 16 février 2022 établissant le format des données à collecter et à communiquer pour déterminer le volume des ventes et l'utilisation des médicaments antimicrobiens chez les animaux conformément au règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil

- (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L févr 16, 2022. Disponible sur : http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/209/oj/fra
131. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2023 [cité 10 nov 2023]. Transmission de données de cession des médicaments utilisés en médecine vétérinaire comportant une ou plusieurs substances antibiotiques. Disponible sur : <https://www.anSES.fr/fr/content/transmission-de-donn%C3%A9es-de-cession-des-m%C3%A9dicaments-utilis%C3%A9s-en-m%C3%A9decine-v%C3%A9t%C3%A9rinaire>
132. Article L5141-14-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 10 nov 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045405020/2022-03-25
133. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 4. Définitions.
134. Article L5142-5-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 10 nov 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000021666182/2010-07-01
135. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 110. Utilisation des médicaments vétérinaires immunologiques.
136. Règlement (UE) 2016/429 du Parlement Européen et du Conseil du 9 mars 2016 relatif aux maladies animales transmissibles et modifiant et abrogeant certains actes dans le domaine de la santé animale (« législation sur la santé animale ») (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L mars 9, 2016. Disponible sur : <http://data.europa.eu/eli/reg/2016/429/oj/fra>
137. Article L5142-1-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 10 nov 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045400582/2022-03-25
138. Biovac [Internet]. [cité 29 avr 2023]. Les Autovaccins / Autovaccins / Biovac. Disponible sur : <https://www.ceva-biovac-campus.com/Autovaccins/Les-Autovaccins>
139. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 106. Utilisation des médicaments.

140. Article R5141-65 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 10 nov 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000023860134
141. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Chap. V. Médicaments vétérinaires homéopathiques.
142. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 112. Utilisation, chez des espèces animales non productrices d'aliments, de médicaments en dehors des termes de l'autorisation de mise sur le marché.
143. Règlement (CE) n° 470/2009 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale, abrogeant le règlement (CEE) n°2377/90 du Conseil et modifiant la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L mai 6, 2009. Disponible sur : <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/470/oj/fra>
144. Règlement (UE) n° 37/2010 de la Commission du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L déc 22, 2009. Disponible sur : [http://data.europa.eu/eli/reg/2010/37\(1\)/oj/fra](http://data.europa.eu/eli/reg/2010/37(1)/oj/fra)
145. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 113. Utilisation, chez des espèces animales terrestres productrices d'aliments, de médicaments en dehors des termes de l'autorisation de mise sur le marché.
146. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 114. Utilisation, chez des espèces aquatiques productrices de denrées alimentaires.
147. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 115. Temps d'attente pour les médicaments utilisés en dehors des termes de l'autorisation de mise sur le marché chez les espèces animales productrices d'aliments.
148. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal

- officiel de l'Union européenne ; Art. 103. Vente au détail de médicaments vétérinaires et tenue d'un registre.
149. Article R5141-112 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 12 nov 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044365266
150. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 108. Tenue d'un registre par les propriétaires et les détenteurs d'animaux producteurs de denrées alimentaires.
151. Règlement délégué (UE) 2021/577 de la Commission du 29 janvier 2021 complétant le règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne le contenu et le format des informations nécessaires à l'application de l'article 112, paragraphe 4, et de l'article 115, paragraphe 5, et devant figurer dans le document d'identification unique à vie visé à l'article 8, paragraphe 4, dudit règlement (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L janv 29, 2021. Disponible sur : http://data.europa.eu/eli/reg_del/2021/577/oj/fra
152. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018, relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ; Journal officiel de l'Union européenne ; Art. 136. Sanctions financières infligées par la Commission aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché de médicaments vétérinaires autorisés selon la procédure centralisée.
153. Article L5145-5 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 12 nov 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000047291479/2023-03-11
154. Article L5145-8 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 12 nov 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045401327/2023-03-11
155. Article L5145-9 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 12 nov 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045401329/2023-03-11
156. CNOP [Internet]. [cité 12 nov 2023]. Jurisprudence. Disponible sur : <https://www.ordre.pharmacien.fr/jurisprudence>

Table des matières

.....	1
PLAN	4
LISTE DES ABREVIATIONS	6
INTRODUCTION	1
1. Organisation actuelle de la pharmacie vétérinaire	3
1.1. Le cycle de vie du médicament vétérinaire en France	3
1.2. L'enseignement disponible en France	6
1.2.1. L'enseignement universitaire obligatoire.....	6
1.2.2. L'enseignement universitaire complémentaire	7
1.2.3. Autres formations	8
2. Impact du Règlement (U.E) 2019/6 relatif au médicament vétérinaire	9
2.1. Objectifs du Règlement (U.E) 2019/6	9
2.2. Modifications règlementaires concernant principalement l'industrie	12
2.2.1. Définitions.....	12
2.2.2. Autorisation de Mise sur le Marché	13
2.2.2.1. Dispositions Générales.....	13
2.2.2.2. Étiquetage et Notice	14
2.2.2.3. Génériques et Hybrides.....	15
2.2.2.4. Marché limité	16
2.2.2.5. Circonstances Exceptionnelles.....	17
2.2.2.6. Classification et exonération des médicaments vétérinaires	18
2.2.2.7. Protection des données de la documentation technique	20
2.2.2.8. Procédures d'obtention d'Autorisation de Mise sur le Marché	21
Procédure Centralisée	21
Procédure Nationale.....	22
Procédure de reconnaissance mutuelle	22
Procédure de reconnaissance ultérieure.....	23
Procédure de réexamen	24
2.2.3. Modifications Post-AMM	24
2.2.4. Base de données et Harmonisation des RCP	26
2.2.5. Titulaire d'Autorisation de Mise sur le Marché	27
2.2.6. Pharmacovigilance	28
2.2.7. Fabrication	30
2.2.8. Distribution en gros	32
2.2.9. Commerce parallèle	33
2.2.10. Publicité	34
2.3. Modifications règlementaires concernant principalement l'officine	35
2.3.1. Vente à distance	35
2.3.2. Ordonnance Vétérinaire	36
2.3.3. Les antimicrobiens	37
2.3.4. Les médicaments vétérinaires immunologiques	39
2.3.5. Médicaments vétérinaires homéopathiques	40
2.3.6. Règles d'application de la cascade	40
2.4. Modifications communes	44
2.4.1. Registres	44
2.4.2. Sanctions.....	45

3.	Conséquence pour les métiers de la pharmacie	48
3.1.	Recherche et Développement.....	48
3.2.	Pharmaciens dans l'industrie	49
3.3.	Pharmaciens dans la répartition.....	50
3.4.	Pharmacien responsable de pharmacovigilance.....	51
3.5.	Pharmacien dans le marketing.....	53
3.6.	Pharmacien d'officine	53
	CONCLUSION	56
	BIBLIOGRAPHIE.....	57
	TABLE DES MATIERES	72
	TABLE DES ILLUSTRATIONS	74
	TABLE DES TABLEAUX	75
	ANNEXES	76
1.	Annexe 1 : Tableau récapitulatif de formation obligatoire en pharmacie vétérinaire pour 8 universités françaises	76
2.	Annexe 2 : Tableau comparatif des D.U de pharmacie vétérinaire en France	77
3.	Annexe 3 : Les modalités complètes de la délivrance en pharmacie de médicaments vétérinaires sous ordonnance	78
4.	Annexe 4 : Tableau récapitulatif de jurisprudence de l'Ordre National des Pharmacien concernant des affaires dont le chef d'accusation principal est un manquement à la législation sur la pharmacie vétérinaire, sur les 20 dernières années	86

Table des illustrations

<i>Figure 1: Organigramme de la pharmacie vétérinaire française.....</i>	5
<i>Figure 2: Répartition du marché en fonction des ayants droits en 2021 / source : AIEMV (Association Interprofessionnelle d'Etude du Médicament Vétérinaire)</i>	7
<i>Figure 3: Logo commun instauré par le règlement d'exécution (UE) n° 2021/1904.....</i>	36
<i>Figure 4: Schématisation de la nouvelle cascade conformément aux articles 112, 113 et 114 du Règlement 2019/6.....</i>	43

Table des tableaux

<i>Tableau 1: Tableau comparatif des sanctions modifiées par l'Ordonnance du 23 Mars 2022 adaptant le droit européen dans le CSP</i>	46
<i>Tableau 2: Tableau récapitulatif des changements apportés par le Règlement 2019/6 pour les métiers de la recherche et du développement en pharmacie vétérinaire</i>	48
<i>Tableau 3: Tableau récapitulatif des changements apportés par le Règlement 2019/6 pour les métiers de l'industrie pharmaceutique impliqués dans la fabrication des médicaments vétérinaires</i>	49
<i>Tableau 4: Tableau récapitulatif des changements apportés par le Règlement 2019/6 pour les métiers de la répartition des médicaments vétérinaires</i>	50
<i>Tableau 5: Tableau récapitulatif des changements apportés par le Règlement 2019/6 pour les métiers de la pharmacovigilance vétérinaire</i>	52
<i>Tableau 6: Tableau récapitulatif des changements apportés par le Règlement 2019/6 pour les métiers du marketing</i>	53
<i>Tableau 7: Tableau récapitulatif des changements apportés par le Règlement 2019/6 pour les métiers de l'officine en matière de pharmacie vétérinaire</i>	55

Annexes

1. Annexe 1 : Tableau récapitulatif de formation obligatoire en pharmacie vétérinaire pour 8 universités françaises

Obligatoire		Caen	Lille	Besançon	Nancy	Montpellier	Grenoble	Angers	Clermont Ferrand
Année		5 ^e année	5 ^e année	5 ^e année	5 ^e année	5 ^e année	6 ^e année	6 ^e année	6 ^e année
Durée		8h CM	22h CM 3h TP	20 h CM	17h CM	18.5h CM 15h TD	11h CM 2h TD	12h CM	22h CM
Programme	(1)	Législation ; Pathologies et soins chez les petits animaux domestiques (2)	Bactériologie ; Parasitologie	Physiologie bovins, ovins, chats et chiens) Anthropozoooses ; Substances actives couramment utilisées ; Formes médicamenteuses vétérinaires ; Réglementation des médicaments vétérinaires ; Conseil vétérinaire à l'officine (3)	Réglementation ; Marché ; Antibiotiques ; Parasitose interne et externe chien et chat ; Hygiène nutrition et troubles digestifs ; Principales pathologies animales de l'ordinaire et de la rareté ; Conseil vétérinaire pour le cheval de loisir ; Homeo/Aroma/Phyto thérapie vétérinaire ; Zoonoses (4)	(5)	Législation et réglementation ; les grands animaux ; Les petits animaux ; Mise en situation à travers des cas d'ordonnances et de conseils (6)	Législation ; conseils vétérinaires pour animaux de compagnie (7)	(8)
Optionnel		Année	6 ^e année						
		Durée	19h CM						
		Programme	Animaux de rente						

(1) Informations obtenues par échange courriel avec Mme Maldeitt-Féon, enseignante pédagogique, Université de Caen
(2) Règlement des études de la cinquième année des études pharmaceutiques (DFASP 2) [PDF] ; consulté le 13/11/2023 ; disponible sur : <https://pharmacie.univ-lille.fr/formation-ets-scolarite/les-etudes-pharmaceutiques/5e-annee>
(3) « Le deuxième cycle de l'enseignement pharmaceutique » [PDF] ; consulté le 20/07/23 sur : <https://www.univ-fcomte.fr/>
(4) Livret des études 2022/2023 [PDF] ; 13/11/2023 ; disponible sur : <https://pharma.univ-toulouse.fr/diplome-detat-docteur-en-pharmacie/>
(5) Modalités de contrôles des connaissances DFASP2 2023-2024 [PDF] ; consulté le 13/11/2023 ; disponible sur : <https://pharmacie.edu.umontpellier.fr/formations/le-diplome-detat-de-docteur-en-pharmacie/>
(6) Livret d'organisation des études pharmaceutiques [PDF] ; consulté le 13/11/2023 ; disponible sur : <https://pharmacie.univ-grenoble-alpes.fr/3e-cycle/court/>
(7) Informations obtenues par échange courriel avec Mme Landreau, enseignante pédagogique, Faculté de Pharmacie d'Angers
(8) Modalités de contrôle des connaissances et des compétences - Année universitaire 2022-2023 [PDF], obtenu par échange courriel avec Mme Molinard, scolarité 2^{ème} et 3^{ème} cycle, Université Clermont Auvergne

2. Annexe 2 : Tableau comparatif des D.U de pharmacie vétérinaire en France

Diplôme Universitaire	Lille	Franche Comté (Besançon)	Normandie (Caen)	Lyon
Durée	106 h – 3 semaines	40 h – 1 semaine	100 h	108 h
Programme	<p>Biologie, soins et suivi d'un animal de compagnie (chien et chat) 15h BCC 2 : Dermatologie 6h BCC 3 : Bactériologie – Virologie 10h BCC 4 : Parasitologie 24h BCC 5 : thérapies alternatives 4h BCC 6 : Cancérologie 3h30 BCC 7 : Toxicologie 5h30 BCC 8 : Nouveaux Animaux de Compagnie (NAC) 14h30 BCC 9 : Cas de comptoir 2h BCC 10 : Chirurgie et suites opératoires 2h BCC 11 : Chevaux 7h30 BCC 12 : Animaux de rente 8h BCC 13 : Législation 4h (1)</p>	<p>Module 1 : la législation et la réglementation de la pharmacie vétérinaire Module 2 : l'étude des animaux de compagnie les plus courants (chien, chat, rongeurs, tortues, oiseaux, poules, poissons, chevaux) Module 3 : le médicament vétérinaire adapté à chaque pathologie Module 4 : le conseil vétérinaire à l'officine</p> <p>Module 5 : Phytothérapie vétérinaire (2)</p>	<p>Module 1 : la législation et la réglementation de la pharmacie vétérinaire DUPV1 - UE1 Législation et réglementation du médicament vétérinaire (34 h : 34 CM) DUPV2 - UE2 Les grands animaux (32 h : 32 CM) DUPV3 - UE3 Les petits animaux (34 h : 34 CM) (3)</p>	<p>Législation du médicament vétérinaire pour les animaux de rente et des animaux de compagnie / Éléments réglementaires sur la faune sauvage et les nouveaux animaux de compagnie / Approfondissement sur les médicaments vétérinaires, la dispensation du médicament vétérinaire / Homeopathie, phytothérapie, nutriments, oligothérapie / Le grand animal : ruminants, porcs, animaux sauvages en zoos / Physiologie, sémiologie, toxicologie et les pathologies les plus courantes / antiparasitaires externes et internes / Relation avec la santé humaine / Vaccinations / L'antibiothérapie / Le petit animal : volailles, lapins, NAC, animaux sauvages en zoos (4)</p>

- (1) Pharmacie vétérinaire – Conseil à l'officine [PDF] ; consulté le 13/11/2023 ; disponible sur : <https://uf73s.univ-lille.fr/formation-continue/pharmacie/di-pharmacie-veterinaire>
- (2) Diplôme Universitaire : Pharmacie vétérinaire pour les animaux de compagnie ; consulté le 13/11/2023 ; disponible sur : <http://formation.univ-france.fr/di/pharmacie-veterinaire-pour-les-animaux-de-compagnie>
- (3) Diplôme d'université Pharmacie vétérinaire pour petits et grands animaux ; consulté le 13/11/2023 ; disponible sur : https://uniform.unicaen.fr/catalogue/formation/autres/5810-diplome-d-universite-pharmacie-veterinaire-pour-petits-et-grands-animaux?_=&_=1
- (4) Diplôme d'Université (D.U) Pharmacie vétérinaire pour petits et grands animaux ; consulté le 13/11/2023 ; disponible sur : <https://formation-professionnelle.universite-lyon.fr/Etablissements/Universite-Claude-Bernard-Lyon-1/Formations/Diplome-d-Universite-DU-Pharmacie-veterinaire-pour-petits-et-grands-animaux>

3. Annexe 3 : Les modalités complètes de la délivrance en pharmacie de médicaments vétérinaires sous ordonnance

GENERALITES

- L'ordonnance vétérinaire a une durée générale de validité de 1 an, elle est valable dans toute l'Union et n'est pas renouvelable. Dans le cadre de pathologies chroniques, le prescripteur doit indiquer la quantité totale, le nombre et la taille des emballages ou la période exacte à couvrir (ex : *Caninsulin®* flacon qsp 365 jours).
- La délivrance se fait en revanche par fractionnement, pour 1 mois ou pour 3 mois si le conditionnement le permet.
- Le principe de substitution n'est pas autorisé au pharmacien pour les ordonnances de pharmacie vétérinaire. Pour tout changement, il doit contacter le prescripteur.
- Les pharmaciens ont le droit de délivrer certains traitements à l'unité. Le déconditionnement est autorisé lorsqu'il est mentionné dans l'AMM (RCP) et qu'il ne porte pas atteinte à l'intégrité du conditionnement primaire (impossible pour les formes liquides)
- Les mentions obligatoires sont :
 - ❖ L'identification de l'animal ou des groupes d'animaux à traiter ;
 - ❖ Le nom complet et les coordonnées du propriétaire ou du détenteur de l'animal ;
 - ❖ La date de délivrance ;
 - ❖ Le nom et les coordonnées du vétérinaire, y compris, le cas échéant, le numéro professionnel ;
 - ❖ La signature ou une forme électronique équivalente d'identification du vétérinaire ;
 - ❖ Le nom du médicament prescrit, y compris ses substances actives ;
 - ❖ La forme pharmaceutique et le dosage ;
 - ❖ La quantité prescrite, ou le nombre d'emballages, y compris leur taille ;
 - ❖ Le schéma posologique ;
 - ❖ Pour les espèces animales productrices de denrées alimentaires, le temps d'attente, même si ce temps d'attente est nul ;
 - ❖ Toutes les mises en garde nécessaires pour assurer la bonne utilisation, y compris, le cas échéant, pour assurer un usage prudent des antimicrobiens (l'information doit être écrite, un simple renvoi au RCP ou à la notice n'est pas accepté) ;
 - ❖ Si un médicament est prescrit dans le cadre de la « cascade », une déclaration à cet effet (par ex : « Hors AMM ») ;
 - ❖ Si un médicament antimicrobien est prescrit à des fins prophylactiques ou métaphylactiques, une déclaration à cet effet.
- Les mentions à porter par le pharmacien :
 - ❖ Nom et adresse de la pharmacie,
 - ❖ Date de délivrance,
 - ❖ Numéro d'ordre sous lequel la délivrance a été enregistrée ou transcrise,
 - ❖ Quantité délivrée,

- ❖ Lors de la dispensation d'un médicament à usage humain, indiquer qu'il devient un médicament à usage vétérinaire sur le conditionnement.
- La délivrance de médicament vétérinaire sur ordonnance doit être enregistrée sur papier ou support informatique. Les données sont conservées pour une durée de 10 ans.
- Les duplicitas d'ordonnance ne sont pas conservés sauf pour les médicaments appartenant aux stupéfiants. Les modalités de délivrance pour cette catégorie de médicament sont les mêmes que pour la médecine humaine.
- La pharmacie peut délivrer tout médicament humain sauf :
 - ❖ Les médicaments à prescription restreinte (PH/PIH/Réserve à certains spécialistes/ surveillance particulière). Il faut réorienter les propriétaires vers le vétérinaire qui se fournit directement auprès du laboratoire ou grossiste ;
 - ❖ La liste des antimicrobiens réservés au traitement de certaines infections chez l'Homme (Tableaux ci-dessous)
 - ❖ La délivrance de certains traitements pouvant faire l'objet de détournement comme : kétamine, tilétamine, pentobarbital.

CAS DES ANTIMICROBIENS

- Les ordonnances contenant des antimicrobiens ne sont valides que pour une durée maximale de 5 jours à partir de la date de rédaction. On entend par J0 : le jour de rédaction, et l'ordonnance est valable jusqu'à J5 inclus ;
- La prescription de ces médicaments pour améliorer le rendement ou la croissance d'un élevage ou pallier de mauvaises conditions d'hygiène est interdite ;
- La prescription à des fins prophylactiques ou métaphylactiques est désormais interdite **sauf cas exceptionnels**. En effet, une utilisation prophylactique peut être faite pour l'administration à un animal individuel ou un nombre restreint d'animaux lorsque le risque d'infection ou de maladie infectieuse est très élevé et que les conséquences ont toutes les chances d'être graves. Si l'usage prophylactique concerne un **antibiotique**, un seul animal peut en bénéficier. Les traitements en métaphylaxie doivent également être restreints et ne sont possibles que si le risque de propagation d'une infection ou d'une maladie infectieuse dans le groupe d'animaux est élevé et lorsqu'aucune autre solution appropriée n'est disponible. Dans les deux cas l'ordonnance ne doit prévoir que la quantité suffisante pour couvrir la période à risque.
- Dans le cas de prescription d'antibiotique d'importance critique : AIC, l'ordonnance ne peut pas excéder un mois de traitement.
- Une déclaration des cessions d'antimicrobiens devrait bientôt être mise en place

APPLICATION DE LA CASCADE

- La hiérarchie d'application de la cascade doit respecter le schéma (Cascade vétérinaire selon le Règlement 2019/6) ci-dessous
- Lorsque la cascade est utilisée pour un animal producteur de denrées, la ou les substances du médicament prescrit doivent faire partie de la liste des substances dont la LMR est connue. (Cf. lien hypertexte ci-dessous)

- ❖ Le temps d'attente doit être indiqué, même s'il est égal à 0.
- ❖ Un temps d'attente forfaitaire devra être calculé lorsque le médicament en question n'a pas de temps d'attente pour l'espèce concernée. Il est calculé selon les principes énoncés ci-dessous (cf. Temps d'attente forfaitaires) et arrondi au chiffre supérieur.

Antimicrobiens ou groupes d'antimicrobiens réservés au traitement de certaines infections chez l'homme selon l'U.E (Règlement d'exécution (UE) 2022/1255)

Antibiotiques	Carboxypénicillines ; Uréidopénicillines ; Ceftobiprole ; Ceftaroline ; Combinaisons de céphalosporines et d'inhibiteurs de bêta-lactamase ; Céphalosporines Sidérophores ; Carbapénèmes ; Pénèmes ; Monobactames ; Dérivés de l'acide phosphoreux ; Glycopeptides ; Lipopeptides ; Oxazolidinones ; Fidaxomicine ; Plazomicine ; Glycylcyclines ; Éravacycline ; Omadacycline
Antiviraux	Amantadine ; Baloxavir marboxil ; Celgosivir ; Favipiravir ; Galidesivir ; Lactimidomycine ; Laninamivir ; Méthisazole/métisazole ; Molnupiravir ; Nitazoxanide ; Oseltamivir ; Péramivir ; Ribavirine ; Rimantadine ; Tizoxanide ; Triazavirine ; Umifénovir ; Zanamivir
Antiprotozoaires	Nitazoxanide

Arrêté 18 mars 2016 fixant la liste des substances antibiotiques d'importance critique : AIC autorisés en médecine vétérinaire en France

Céphalosporines de troisième génération	Céfopérazone ; Ceftiofur ; Céfovécine
Céphalosporines de quatrième génération	Cefquinome
Quinolones de deuxième génération (fluoroquinolones)	Danofloxacine ; Enrofloxacine ; Marbofloxacine ; Orbifloxacine ; Pradofloxacine

Arrêté 18 mars 2016 fixant la liste des substances antibiotiques d'importance critique : AIC non autorisés en médecine vétérinaire en France

Céphalosporines de troisième ou de quatrième génération	Ceftriaxone ; Céfixime ; Cefpodoxime ; Céfotiam ; Céfotaxime ; Ceftazidime ; Céf épime ; Cefpirome ; Ceftobiprole
Autres céphalosporines	Ceftaroline
Quinolones de deuxième génération (fluoroquinolones)	Lévofoxacine ; Loméfloxacine ; Péfloxacine ; Moxifloxacine ; Enoxacine
Pénèmes	Méropènème ; Ertapénème ; Doripénem ; Imipénème + inhibiteur d'enzyme
Acides phosphoniques	Fosfomycine
Glycopeptides	Vancomycine ; Teicoplanine ; Télavancine ; Dalbavancine ; Oritavancine
Glycylcyclines	Tigécycline
Lipopeptides	Daptomycine
Monobactams	Aztréonam
Oxazolidones	Cyclosérine ; Linézolide ; Tédizolide
Riminofenazines	Clofazimine
Pénicillines	Pipéracilline ; Pipéracilline + inhibiteur d'enzyme ; Témocilline ; Tircacilline ; Tircacilline + inhibiteur d'enzyme
Sulfones	Dapsone
Antituberculeux/antilépreux	Rifampicine ; Rifabutine ; Capréomycine ; Isoniazide ; Ethionamide ; Pyrazinamide ; Ethambutol ; Clofazimine ; Dapsone + ferreux oxalate

Arrêté 18 mars 2016 fixant la liste des substances antibiotiques d'importance critique : AIC autorisés, appartenant à la liste des substances essentielles aux équidés

FAMILLE D'APPARTENANCE DE LA SUBSTANCE	NOM DE LA SUBSTANCE	USAGE VÉTÉRINAIRE
Quinolones de deuxième génération (fluoroquinolones)	Ciprofloxacin Ofloxacin Norfloxacin	Ophtalmologie des animaux de compagnie et des équidés pour une administration par voie locale

Substance avec LMR connue :

Cf : RÈGLEMENT (UE) N° 37/2010 DE LA COMMISSION du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale

Disponible sur : [https://www.anses.fr/fr/content/r%C3%A9glement-ue-no-372010-de-la-commission-relatif-aux-substances-pharmacologiquement-actives#:~:text=29%2F06%2F2015-.R%C3%A9glement%20\(UE\)%20No%2037%2F2010%20de%20la%20commission%20relatif,les%20aliments%20d'origine%20animale](https://www.anses.fr/fr/content/r%C3%A9glement-ue-no-372010-de-la-commission-relatif-aux-substances-pharmacologiquement-actives#:~:text=29%2F06%2F2015-.R%C3%A9glement%20(UE)%20No%2037%2F2010%20de%20la%20commission%20relatif,les%20aliments%20d'origine%20animale)

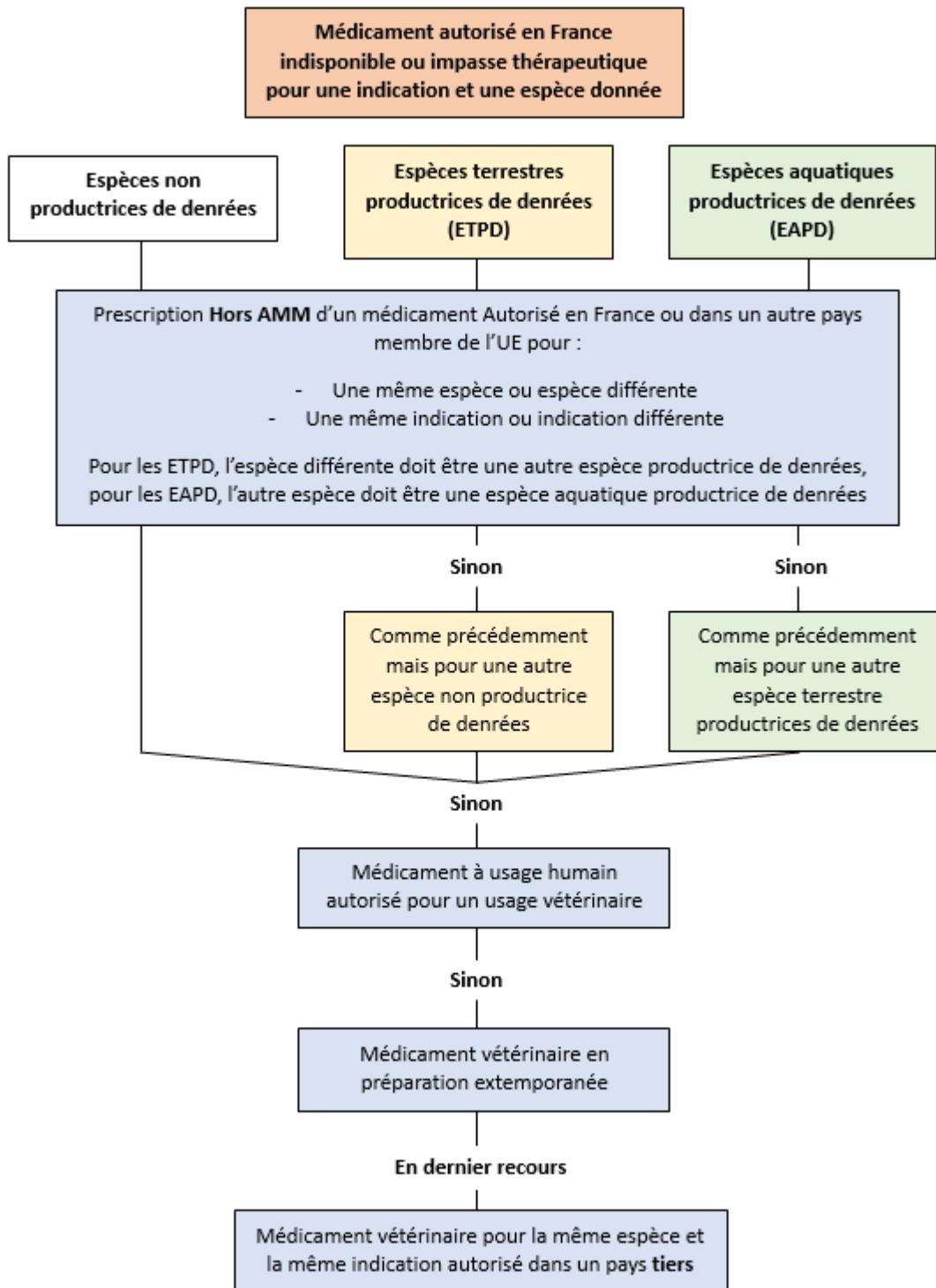


Figure 5: Cascade vétérinaire selon le Règlement U.E 2019/6

Temps d'attente forfaitaires :

- **Lait** : non inférieur au TA le plus long prévu dans le RCP pour le lait multiplié par 1,5. Si le RCP du médicament ne mentionne pas de TA pour le lait, il sera au minimum de 7 jours. Si le TA prévu dans le RCP est nul alors le TA forfaitaire sera de 1 jour ;
- **Viande grasse et abats** : non inférieur au TA le plus long prévu dans le RCP pour la viande et les abats multiplié par 1.5, si le RCP ne comprend pas de TA pour la viande et les abats il sera au minimum de 28 jours. Enfin, si jamais le TA du RCP est nul et que le médicament est utilisé pour des animaux d'une famille taxinomique autre que les espèces cibles autorisées, alors le TA forfaitaire sera de 1 jour ;
- **Œufs** : non inférieur au TA le plus long prévu dans le RCP pour les œufs multiplié par 1.5, si le RCP ne comprends pas de TA pour les œufs il sera au minimum de 10 jours ;
- **Chair de poisson** : non inférieur au TA le plus long prévu dans le RCP pour les espèces aquatiques multiplié par 1.5 et exprimé en degrés-jours, si le médicament ne comprends pas de TA pour la chair de poisson il sera au minimum de 500 degrés-jours (somme des températures de l'eau dans laquelle évolue le poisson pour une durée donnée : 25 jours dans une eau à 20°C = 500 degrés-jours). Si le TA le plus long du RCP pour n'importe quel animal est nul alors le TA forfaitaire sera de 25 degrés-jours ;
- **Abeille** : le TA est déterminé par le vétérinaire après examen de la ruche ;
- Médicaments appartenant à la liste des substances essentielles aux équidés : TA de 6 mois.

Dans ce contexte, le « TA le plus long » est bien le TA le plus long trouvé dans le RCP de la **spécialité** et non de la molécule, pour la denrée en question. Si le nombre de jours ou de degrés-jours s'exprime en fraction après calcul, il est arrondi au nombre de jours le plus proche supérieur.

Sources de référence en pharmacie vétérinaire :

- Index des médicaments vétérinaires autorisés en France
- Union Product Database : base européenne du médicament – RCP disponibles
- Site de l'ANMV : déclaration d'effets indésirables, autorité de référence française
- Eudravigilance Veterinary : base européenne de pharmacovigilance
- Dictionnaire des médicaments vétérinaires : équivalent du Vidal (accès nécessite abonnement)

Sources pour réalisation de l'annexe :

Fiches Pratiques – Pharmacie Vétérinaire : dispensation des médicaments soumis à prescription à l'officine ; ONP ; [en ligne] consulté le 13/11/2023 ; disponible sur :
<https://www.ordre.pharmacien.fr/mediatheque/fichiers/les-autres-publications/reprise-ancien-site/fiches-pratiques-pharmacie-veterinaire>

Règlement (U.E) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif au médicament vétérinaire et abrogeant la Directive 2001/82/CE

4. Annexe 4 : Tableau récapitulatif de jurisprudence de l'Ordre National des Pharmaciens concernant des affaires dont le chef d'accusation principal est un manquement à la législation sur la pharmacie vétérinaire, sur les 20 dernières années

Date de décision	Motif de sanction	Sanction	Détails de l'affaire
2007	Délivrance vaccin antirabique sans ordonnance	15 jours d'interdiction d'exercer pour le pharmacien titulaire	Acte isolé, rare infraction
2008	Délivrance d'un anesthésique contenant une substance soumise au stupéfiant, sans ordonnance à un éleveur	15 jours d'interdiction d'exercer pour le pharmacien titulaire	Acte isolé, rare infraction
2016	Délivrance de médicaments listés sans présentation d'ordonnance vétérinaire (anti-inflammatoires et antibiotiques) à des éleveurs, régularisée a posteriori par un vétérinaire à la retraite en échange de compensation	10 mois d'interdiction d'exercer la pharmacie dont 5 mois de sursis	Actes fréquents concernant des quantités importantes (dizaine de milliers)
2014	Délivrance de médicaments vétérinaires listés par une personne non qualifiée, délivrance sans présentation d'ordonnance vétérinaire	1 mois d'interdiction d'exercer dont 15 jours de sursis	Vingtaines de spécialités concernées
2007	Délivrance de médicaments vétérinaires listés sans traçabilité d'ordonnance et mauvaise tenue du registre	Blâme avec inscription au dossier	Actes nombreux concernant peu de spécialités
2010	Délivrance sans ordonnance de médicaments vétérinaires à de nombreux éleveurs	15 jours d'interdiction d'exercice de la pharmacie avec sursis	Traçabilité assurée + fiches conseil lors des délivrances
2016	Délivrance sans ordonnance ni inscription au registre de médicaments vétérinaires dont certains stupéfiants	Interdiction d'exercer la pharmacie pour une durée de 5 ans	Délivrance de Kétamine et de Méthadone
2008	Délivrance sans ordonnance de 3 boîtes de 10 Caningen® à un élevage canin	Interdiction d'exercer la pharmacie pour une durée de 15 jours avec sursis	Faits répétés mais occasionnels
2006	Délivrance sans ordonnance de médicaments vétérinaires dont des antibiotiques à des éleveurs	Avertissement	Faits anciens déjà condamnés en tribunal de grande instance par une amende
2014	Délivrance sans ordonnance de médicaments vétérinaires dont des préparations non tracées à des élevages	Interdiction d'exercer la pharmacie pour une durée de 15 jours avec sursis	

Source : Ordre National des pharmaciens – Jurisprudence ; [en ligne] consulté le 13/11/2023 ; disponible sur : <https://www.ordre.pharmacien.fr/jurisprudence#results> (mot clé : « vétérinaire »)

ABSTRACT

RÉSUMÉ

Dans un but d'améliorer la sécurité, la qualité et la circulation du marché vétérinaire grandissant en Europe, l'Union Européenne a introduit le Règlement (U.E) 2019/6. Entré en vigueur le 28 janvier 2022, son objectif principal est d'harmoniser les législations des États membres. De la définition du médicament vétérinaire au système de pharmacovigilance, en passant par la lutte contre les antimicrobiens, de nombreuses modifications sont apportées à la législation européenne précédente. L'objectif de ce travail est de répertorier les changements qu'apporte le règlement au droit français et les conséquences qu'ils engendrent pour les différents acteurs pharmaceutiques du monde vétérinaire.

Mots-clés : Règlement (U.E) 2019/6 ; pharmacie vétérinaire ; médicament vétérinaire ; réglementation ; modifications ; conséquences ; industrie ; officine ; pharmaciens.

A new European legislation for veterinary medicinal products in 2022 :

How does it affect the French pharmaceutical system ?

The European Union adopted Regulation 2019/6 in an effort to improve the safety, quality and distribution of veterinary medicinal products across the European market. The main objective of the new legislation being to standardize the legal frame and practices in the different member states. From a revised definition of what constitutes "veterinary medicinal products" to a new pharmacovigilance system, many changes have been implemented to the precedent regulation. The aim of this thesis is to identify the impact of these modifications on French law and the subsequent consequences for pharmaceutical actors in the French system.

Keywords: Regulation (E.U) 2019/6 ; veterinary pharmacy ; veterinary medicinal products ; legislation ; consequences ; pharmacists ; France ; industry ; local chemist.



Faculté de Santé Département pharmacie
16 boulevard Daviers 49100 Angers
Tél. 02 41 22 66 00 | Fax 02 41 22 66 34