



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

TIPHIN/2005/65

UNIVERSITE HENRI POINCARE – NANCY I

2005

Douane

FACULTE DE PHARMACIE



PARTICULARITES DU MEDICAMENT VETERINAIRE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 19 Septembre 2005

pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par Aurélie KUBLER

Née le 06 novembre 1979

DS 32013

Membres du jury

Président : Monsieur LABRUDE P., Professeur

Juges : Monsieur BARADEL J.M., Docteur ès Sciences Pharmaceutiques
Monsieur BARRAT J., Docteur Vétérinaire

BU PHARMA-ODONTOL



8

104 070459 5

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY I

2005

FACULTE DE PHARMACIE



PARTICULARITES DU MEDICAMENT VETERINAIRE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 19 Septembre 2005

pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par Aurélie KUBLER

Née le 06 novembre 1979

DR 32013

Membres du jury

Président : Monsieur LABRUDE P., Professeur

Juges : Monsieur BARADEL J.M., Docteur ès Sciences Pharmaceutiques
Monsieur BARRAT J., Docteur Vétérinaire

Membres du personnel enseignant 2004/2005

Doyen

Chantal FINANCE

Vice Doyen

Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Directeur des Etudes

Gérald CATAU

Responsable de la Filière officine

Gérald CATAU

Responsables de la Filière industrie

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Isabelle LARTAUD

Responsable de la Filière hôpital

Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE

M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

Mle BESSON Suzanne

M. MARTIN Jean-Armand

Mle GIRARD Thérèse

M. MORTIER François

M. JACQUE Michel

M. MIRJOLET Marcel

M. LECTARD Pierre

M. PIERFITTE Maurice

M. LOPPINET Vincent

PROFESSEURS EMERITES

M. BONALY Roger

M. HOFFMAN Maurice

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Mme FUZELLIER Marie-Claude

Mme POCHON Marie-France

Mle IMBS Marie-Andrée

PROFESSEURS

M. ASTIER Alain

Pharmacie clinique

M. ATKINSON Jeffrey

Pharmacologie cardiovasculaire

M. AULAGNER Gilles

Pharmacie clinique

M. BAGREL Alain

Biochimie

Mle BATT Anne-Marie

Toxicologie

M. BLOCK Jean-Claude

Santé publique

Mme CAPDEVILLE-ATKINSON Christine

Pharmacologie cardiovasculaire

Mme FINANCE Chantal

Virologie, immunologie

Mme FRIANT-MICHEL Pascale

Mathématiques, physique, audioprothèse

Mle GALTEAU Marie-Madeleine

Biochimie clinique

M. HENRY Max

Botanique, mycologie

M. JOUZEAU Jean-Yves

Bioanalyse du médicament

M. LABRUDE Pierre

Physiologie, orthopédie, maintien à domicile

Mme LAURAIN-MATTAR Dominique

Pharmacognosie

M. LALLOZ Lucien

Chimie organique

M. LEROY Pierre

Chimie physique générale

M. MAINCENT Philippe

Pharmacie galénique

M. MARSURA Alain

Chimie thérapeutique

M. MERLIN Jean-Louis

Biologie cellulaire oncologique

M. NICOLAS Alain

Chimie analytique

M. REGNOUF de VAINS Jean-Bernard

Chimie Thérapeutique

M. RIHN Bertrand (Professeur associé)

Biochimie

Mme SCHWARTZBROD Janine

Bactériologie, parasitologie

M. SIEST Gérard

Biochimie

M. SIMON Jean-Michel

Droit officinal, législation pharmaceutique

M. VIGNERON Claude

Hématologie, physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - virologie
Mme	BANAS Sandrine	Parasitologie
Mme	BENOIT Emmanuelle	Communication et santé
M.	BOISBRUN Michel	Chimie Thérapeutique
Mme	BOITEUX Catherine	Biophysique, Audioprothèse
M.	BONNEAUX François	Chimie thérapeutique
M.	CATAU Gérald	Pharmacologie
M.	CHEVIN Jean-Claude	Chimie générale et minérale
M.	CHILLON Jean-Marc	Pharmacologie
M	CLAROT Igor	Chimie analytique
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie, conseils vétérinaires
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DANGIEN Bernard	Botanique, mycologie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M.	DUCOURNEAU Joël	Biophysique, audioprothèse, acoustique
M.	DUVAL Raphaël	Microbiologie clinique
Mme	FAIVRE Béatrice	Hématologie
M.	FERRARI Luc	Toxicologie
Mle	FONS Françoise	Biologie végétale, mycologie
M.	GANTZER Christophe	Virologie
M.	GIBAUD Stéphane	Pharmacie clinique
Mle	HINZELIN Françoise	Mycologie, botanique
M.	HUMBERT Thierry	Chimie organique
M.	JORAND Frédéric	Santé, environnement
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie galénique
Mle	LAMBERT Alexandrine	Biophysique, biomathématiques
M.	LAMPRECHT Alf	Pharmacie galénique
Mme	LARTAUD Isabelle	Pharmacologie
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
Mme	LIVERTOUX Marie-Hélène	Toxicologie
Mle	MARCHAND Stéphanie	Chimie physique
Mme	MARCHAND-ARVIER Monique	Hématologie
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MERLIN Christophe	Microbiologie environnementale et moléculaire
M.	MONAL Jean-Louis	Chimie thérapeutique
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDICAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PERRIN-SARRADO Caroline	Pharmacologie
Mme	PICHON Virginie	Biophysique
Mme	SAUDER Marie-Paule	Mycologie, botanique
Mle	THILLY Nathalie	Santé publique
M.	TROCKLE Gabriel	Pharmacologie
M.	ZAIOU Mohamed	Biochimie et biologie moléculaire appliquées aux médicaments
Mme	ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme	GRISON Geneviève	Pratique officinale
-----	------------------	---------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

M.	COCHAUD Christophe	Anglais
----	--------------------	---------

ASSISTANTS

Mme	BEAUD Mariette	Biologie cellulaire
Mme	BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
Mme	MOREAU Blandine	Pharmacognosie, phytothérapie
Mme	PAVIS Annie	Bactériologie

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

D'e ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDERES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Pierre LABRUDE

*Professeur d'Orthopédie, de Physiologie et de Maintien à Domicile à la Faculté
de Pharmacie de Nancy*

*Qu'il soit assuré de toute notre reconnaissance
pour la qualité de son enseignement, et pour
nous avoir fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.*

*Veuillez trouver dans ce travail l'expression de
notre plus profond respect.*

A NOTRE DIRECTEUR DE THESE

Monsieur Jean-Marie BARADEL

*Docteur ès Sciences Pharmaceutiques
Directeur du Laboratoire Vétérinaire et Alimentaire Départemental*

*Vous nous avez fait l'honneur d'être notre
directeur de thèse. Nous tenons à vous
témoigner toute notre reconnaissance pour
votre disponibilité et votre aide précieuse.*

*Veuillez trouver dans cet ouvrage l'expression
de nos sincères remerciements et de notre plus
profond respect.*

A NOTRE JUGE DE THESE

Monsieur Jacques BARRAT

Docteur Vétérinaire

*Nous vous remercions pour l'intérêt que vous
avez porté à cette thèse ainsi que pour votre
participation au jury.*

*Veuillez trouver ici le témoignage de notre
respectueuse gratitude.*

A Vincent, avec tout mon amour

Merci pour ta patience et ton soutien. Ta présence à mes côtés est ce que j'ai de plus précieux.

A mes parents

Merci de m'avoir donné la chance de faire des études. Grâce à vous j'exerce aujourd'hui une profession dans laquelle je m'épanouis pleinement. Que ce travail et cette journée soient la modeste récompense de toutes ces années consacrées à mon éducation. Avec toute ma reconnaissance et tout mon amour.

A ma sœur Laurence

Pour ton courage, ta franchise et ton sens de la famille.

A mes adorables nièces, Clara et Lucie

Chacun de vos sourires est un rayon de soleil dans ma vie.

A Mamie, tu nous gâtes tant ! Avec toute ma tendresse et mon affection.

A mes grands parents, qui seraient si fiers de moi aujourd'hui.

A Jean, pour ton aide dans les moments les plus difficiles.

A Coralie

Tu as toujours su me guider et m'encourager. Merci pour ton amitié si précieuse.

A ma famille

A mes amis, merci pour votre soutien, votre humour et votre joie de vivre !

TABLE DES MATIERES



Page

INTRODUCTION	1
 PREMIERE PARTIE:	
PARTICULARITES GALENIQUES DU MEDICAMENT VETERINAIRE.....	3
 1- La voie orale 7	
1-1. Les formes solides destinées à la voie orale.....	7
1-1.1. Les formes solides contenant une poudre libre.....	7
1-1.2. Les formes solides contenant une poudre agglomérée	8
1.1.3. Adaptation de la taille du médicament en fonction du gabarit de l'animal.....	10
1-1.4. Les bolus	11
1-2. Les formes semi-consistantes administrées par voie orale	14
1-3. Les formes liquides administrées par voie orale.....	14
1-4. Les formes destinées à la muqueuse bucco-dentaire	15
1-5. Le prémélange médicamenteux et l'aliment médicamenteux.....	16
2- Les autres voies d'administration	18
2-1. Les formes parentérales	18
2-2. Les formes destinées à la voie rectale.....	19
2-3. Les formes administrées par voie vaginale	19
2-4. Les formes intra-mammaires	22
2-5. Les formes ophtalmiques	24
2-6. Les formes auriculaires	24
2-7. Administration cutanée	24
2-7.1. Les pour-on et les spot-on.....	26
2-7.2. Les autres formes cutanées	28
2-7.3. Les matrices de polymère	31
3- Les médicaments homéopathiques	34

DEUXIEME PARTIE

PARTICULARITES PHARMACOLOGIQUES DU

MEDICAMENT VETERINAIRE 36

1- Rappel du devenir du médicament dans l'organisme	38
1-1. Principes actifs et excipients.....	38
1-2. Quatre étapes après l'administration des médicaments	38
2-Voies d'administration des médicaments	41
2-1. Les voies intraveineuse, sous cutanée, intramusculaire et intrapéritonéale	41
2-1.1. La voie intraveineuse	41
2-1.2. La voie intramusculaire.....	42
2-1.3. La voie sous-cutanée	42
2-1.4. La voie intrapéritonéale	42
2-2. La voie orale	43
2-3. Les voies locales	43
2-4. La voie transcutanée	44
3- Devenir du médicament dans l'organisme.....	45
3-1. Absorption des médicaments	45
3-2. Fixation aux protéines plasmatiques.....	47
3-3. Distribution dans l'organisme.....	48
3-4. Activité thérapeutique	48
3-5. Elimination des médicaments	49
4- Conséquences des variations inter-spécifiques	51
4-1. Impossibilité d'extrapolation	51
4-2. La cascade de prescription	52
4-3. Expérimentation animale - le problème des différences entre les espèces	53
5- Particularités liées à la destination de l'animal. Notion de temps d'attente	55
5-1. Dose sans effet	55
5-2. Dose journalière acceptable	56
5-3. Limite maximale résiduelle.....	56
5-4. La détermination du temps d'attente.....	57

TROISIEME PARTIE :

CIRCUIT DE DISTRIBUTION DU MEDICAMENT VETERINAIRE

ET SECURISATIONS DE LA FILIERE	60
1- Mise sur le marché d'un médicament vétérinaire	62
1-1. Principales causes du manque de disponibilité des médicaments	63
1-2. La situation actuelle.....	64
2- Les personnes habilitées à vendre des médicaments vétérinaires.....	66
2-1. Le plein exercice de la pharmacie vétérinaire.....	67
2-1.1. Le monopole des pharmaciens d'officine et des vétérinaires	67
2-1.2. Les restrictions au plein exercice de la pharmacie vétérinaire	68
2-2. Les groupements agréés	69
2-2.1. Définition des groupements agréés	70
2-2.2. Les médicaments vétérinaires autorisés et non autorisés aux groupements	70
2-3. Le cas des produits antiparasitaires destinés au traitement externe des animaux de compagnie.....	71
2-3.1. L'énoncé du problème	71
2-3.2. Le droit positif actuel: l'ordonnance n° 2001-378 du 2 mai 2001	72
3- Le régime juridique de la vente au détail de médicaments vétérinaires.....	75
3-1. Pratiques concurrentielles	75
3-2. Les règles relatives à la délivrance au détail des médicaments vétérinaires, concernant le pharmacien	76
3-2.1. Principes généraux de bonnes pratiques ; enregistrement de l'exécution d'une ordonnance.....	79
A) Support	79
B) Informations à enregistrer	79
3-2.2. Règles particulières d'exécution des prescriptions de médicaments délivrés exclusivement sur ordonnance (visés à l'article L.5144-1 du CSP)	80
A) Médicaments visés par les dispositions relatives aux listes I et II des substances vénéneuses	80
a. Mentions à porter sur l'ordonnance, par l'exécutant.....	80
b. Renouvellement (d'exécution) des prescriptions	81
B) Médicaments visés par les dispositions relatives aux substances vénéneuses - stupéfiants.....	81

a. Enregistrement de l'exécution.....	82
b. Mentions à porter sur l'ordonnance et sa copie par l'exécutant.....	83
c. Mentions à porter sur le médicament délivré	83
C) Médicaments à temps d'attente, visés par les dispositions relatives aux résidus	83
3-3. Cas d'utilisation vétérinaire de spécialités humaines	84
IV. Pharmacovigilance	85
V. La mauvaise utilisation du médicament vétérinaire	88
51. Le dopage	88
52. Les autres hypothèses de mauvaise utilisation du médicament vétérinaire	89
CONCLUSION.....	90
BIBLIOGRAPHIE	92



INTRODUCTION

Si l'origine du médicament vétérinaire se confond avec celle de l'art vétérinaire et remonte, par conséquent, à l'antiquité, l'histoire du médicament vétérinaire moderne - qui constitue l'arsenal thérapeutique du praticien contemporain - et de son industrie est relativement récente.

La formation et le développement de cette industrie sont en tout point comparables à ceux de sa grande aînée, l'industrie pharmaceutique humaine.

Le 19^{ème} siècle est considéré comme le grand siècle de la médecine et de la pharmacie avec, en particulier, l'isolement de nombreux principes actifs à partir des végétaux (alcaloïdes, hétérosides). C'est aussi le siècle des découvertes de Pasteur qui marquent l'avènement des vaccinations et de la sérothérapie.

Le début du 20^{ème} siècle voit l'essor de la chimiothérapie lié aux nombreuses découvertes issues de la chimie de synthèse.

Rien ne reste figé: la quasi totalité des médicaments utilisés avant la dernière guerre mondiale n'existent plus et ceux que nous utilisons aujourd'hui sont, pour beaucoup, postérieurs aux années 60 [8].

Cette évolution est due non seulement aux récentes découvertes faites dans les domaines de la biologie et de la chimiothérapie, mais aussi à l'adaptation de l'industrie du médicament vétérinaire à l'évolution de l'élevage et de la répartition numérique des espèces (développement des élevages de porcs et de volailles, augmentation du nombre des animaux de compagnie) [2].

Au cours de ces dernières années, le médicament vétérinaire a donc évolué non seulement dans sa nature (nouvelles molécules, produits biologiques issus du génie génétique...), mais

aussi dans sa forme (aliments médicamenteux, formes “retard”, administration “pour-on”...) qui s'est adaptée aux contraintes techniques et économiques de l'élevage contemporain.

Il nous a donc semblé intéressant d'approfondir les particularités du médicament vétérinaire. Notre travail est divisé en trois parties ; le premier chapitre traite des particularités galéniques ; le deuxième étudie les particularités pharmacologiques alors que dans le troisième chapitre sera abordée la distribution du médicament vétérinaire [36].

Le pharmacien d'officine étant « l'homme du médicament », il nous a paru indispensable de donner quelques indications qui lui seront utiles dans l'exercice de sa profession et lui éviteront de concurrencer de manière illégale le vétérinaire praticien.

PREMIERE PARTIE :

PARTICULARITES GALENIQUES DU
MEDICAMENT VETERINAIRE

Le savoir-faire galénique est l'art de concevoir le médicament sous la forme la mieux adaptée à la pathologie et à l'espèce animale traitée.

La recherche galénique est très active et permet notamment de proposer des médicaments à libération retardée ou prolongée, ce qui permet de réduire le nombre d'interventions sur les animaux.

Une telle diversité dans les espèces à traiter, dans les objectifs, dans les familles de produits, dans les formes pharmaceutiques, oblige l'industrie pharmaceutique vétérinaire à proposer une large gamme de produits spécifiques et adaptés aux animaux et à leurs maladies [13].

Le large éventail des besoins spécifiques à la Santé Animale (nombre d'espèces à traiter, nombre de maladies différentes, difficultés d'administration des traitements,...) implique un important effort de recherche. Il est évident qu'à problèmes multiples, correspondent des solutions multiples et spécifiques.

Dans ces conditions, il ne faut pas s'étonner de l'important ratio budget recherche et développement / chiffre d'affaires de l'industrie du médicament vétérinaire. Il varie entre 8 et 10% selon les acteurs du secteur [28].

Il est possible d'aborder la pharmacie galénique en utilisant des classifications différentes. On peut classer les médicaments [42] :

- en fonction de l'espèce animale soignée (médicaments pour le chien, pour le chat...)
- en fonction de la forme galénique (pommade, comprimé, solution...)
- en fonction de l'aspect physique (solide, semi-consistant, liquide...)
- en fonction de la voie d'administration (orale, rectale, cutanée...)
- en fonction la pharmacocinétique (effet local, systémique, immédiat, retard, prolongé...)

Aucune classification n'est idéale, chacune présente des avantages et des inconvénients. Dans cette présentation des différents médicaments disponibles en pharmacie vétérinaire, nous

avons choisi de présenter ces derniers en fonction de la voie d'administration. Mais nous sommes tout à fait conscients qu'une même forme galénique peut être administrée par des voies différentes (ex : pommade cutanée, pommade ophtalmique, pommade auriculaire, pommade mammaire, pommade rectale, pommade vaginale). Ainsi, quand une forme aura été définie pour une voie d'administration, nous nous contenterons de la citer dans les autres utilisations.

On trouve 2 600 spécialités répertoriées dans le Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires [25]. Ces spécialités se répartissent de la façon suivante (figure 1):

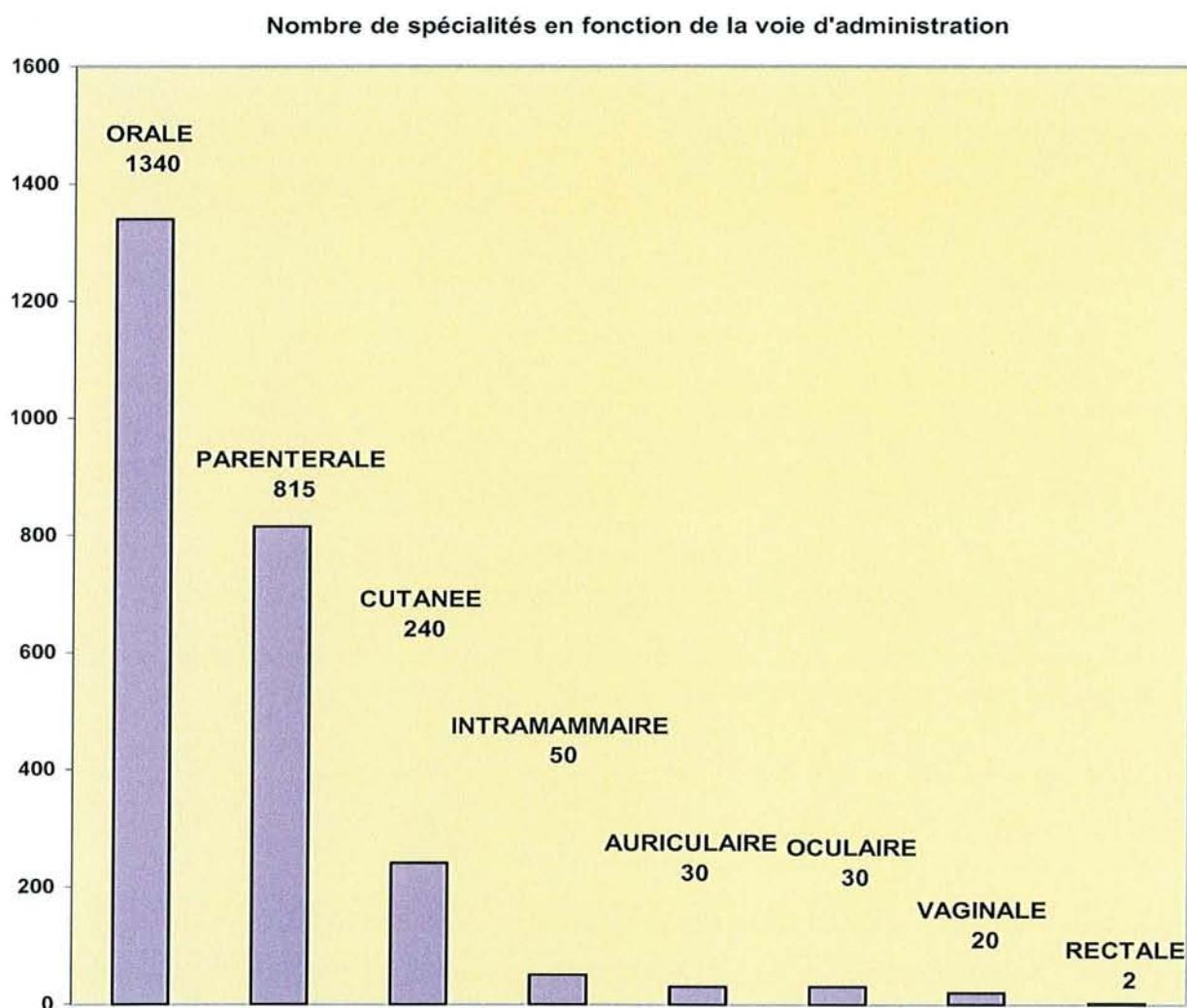


Figure 1 : Nombre de spécialités vétérinaires, présentes dans le Dictionnaire des Médicaments Vétérinaire 2003, en fonction de la voie d'administration [25].

Dans cette présentation, nous insisterons plus particulièrement sur les formes spécifiques de la pharmacie vétérinaire et sur certaines définitions de formes galéniques.

Il est important de noter que les noms des formes pharmaceutiques sont attribués par les industriels et que parfois les appellations choisies sont fantaisistes (ex : Le laboratoire Virbac qui qualifie la spécialité Duowin® de «line-on» et non pas de «pour-on»). Certaines sont définies par la pharmacopée française et européenne, ou par l'Académie Nationale de alors que d'autres sont retenues par l'usage mais pas par les structures académiques (ex : oblet, spot-on , bolus) [42].

Avant d'étudier les diverses formes galéniques, rappelons la définition d'un Principe Actif (PA) et d'un excipient :

Le principe actif est la substance possédant des propriétés pharmacologiques à la base de l'effet thérapeutique.

Les excipients sont des composants sans action pharmacologique mais ils sont nécessaires à la fabrication, à l'administration ou à la conservation des médicaments. Ils servent de support à la matière active dont les quantités seraient souvent trop faibles pour être facilement administrées. Sans excipient, il n'existe pas de médicament. L'un des rôles majeurs de l'excipient est notamment de donner une forme au médicament (gélule, gel, goutte, liquide...) en rapport avec le mode d'administration choisi qu'il s'agisse de voie orale, d'intraveineuse, de pommade. L'excipient sera par exemple un solvant pour injectable, ou bien encore un liant pour un comprimé [6].

1- La voie orale [42]

La voie orale est la principale voie d'administration de médicaments utilisée en médecine vétérinaire. Il est possible d'administrer par voie orale des formes solides, semi-consistantes ou liquides.

Dans le médicament destiné à être ingéré par l'animal, le rôle de l'excipient, outre ses fonctions citées précédemment, pourra être de donner une certaine sapidité au médicament (masquage de goût désagréable) de façon à ce qu'il soit suffisamment appétant [6].

1-1. Les formes solides destinées à la voie orale

L'élément de base des formes solides administrées par voie orale est la poudre. La poudre est le résultat de la fragmentation en éléments de taille inférieure à $1,25 \mu\text{m}$, d'un produit ou d'un matériau solide sans que cette opération fasse subir des modifications de propriétés.

A la place de la poudre, c'est-à-dire des particules pulvérulentes, il est possible d'utiliser des microparticules (microsphères ou microcapsules) ou des grains de poudre.

La poudre, simple ou composée (mélange de plusieurs poudres) est rarement administrée seule, des excipients l'accompagnent. Les excipients sont choisis en fonction de la présentation retenue.

1-1-1. Les formes solides contenant une poudre libre

Ces différentes présentations sont obtenues avec une formule simple : principe actif + diluant, facile à mettre au point et accessible au vétérinaire praticien qui veut faire des préparations extemporanées. Les doses unitaires ainsi préparées ne sont pas fractionnables. L'enveloppe des cachets et des gélules permet de masquer une odeur et une saveur désagréables. Elle peut également subir des traitements la rendant gastro-résistante.

Le tableau I présente les diverses formes solides contenant une poudre libre.

Tableau I : Formes solides destinées à la voie orale contenant une poudre libre [42]

Poudre libre	Enveloppe non avalée	Pliée	Paquet	
		Pliée et soudée	Sachet	
	Enveloppe pouvant être avalée	2 cupules de pain azyme emboîtées ou collées	Cachet	
		2 cupules de gélatine emboîtées	Capsule rigide	Gélule
			Capsule molle	Perle Globule

1-1.2. Les formes solides contenant une poudre agglomérée

Pour obtenir ces formes, il est indispensable d'ajouter à la formule des excipients spécifiques : principe actif + diluant + liant. On obtient des formes unitaires qui se conservent assez bien. Par contre la libération du PA nécessite une étape supplémentaire par rapport aux formes contenant la poudre libre : la désintégration du médicament pour permettre la dissolution ou la distribution moléculaire du PA. La désintégration est plus ou moins rapide et facile en fonction des conditions de fabrication et des excipients retenus.

Le comprimé ainsi fabriqué est nu, mais on peut le recouvrir d'un enrobage de sucre (on obtient alors une dragée) ou le recouvrir d'un agent filmogène ou encore d'un vernis. Cet enrobage permet de masquer une saveur et un goût désagréables. Si la surface du comprimé présente des rainures, on obtient un comprimé sécable. Il sera possible de le diviser en 2 ou 4 pour adapter le médicament au poids de l'animal.

Le comprimé peut présenter un enrobage gastro-résistant pour protéger le PA du contenu acide de l'estomac d'un monogastrique (dans ce cas, le comprimé n'est pas sécable) [4].

Le tableau II présente les diverses formes solides destinées à la voie orale contenant une poudre agglomérée.

Tableau II : Formes solides destinées à la voie orale contenant une poudre agglomérée [42]

Poudre agglomérée	Par excipient pâteux	Divisée en sphères	Pilule (bol, granule)
	Avec du sucre, sirop de sucre, gomme	Divisée en fragments vermiculés	Granulé (saccharure granulé)
		Divisée en tablette	Tablette
		Divisée en cube, consistance semi-molle	Pâte sucrée
	Par compression	Comprimé	

On peut fabriquer des comprimés multicouches ou des doubles comprimés (figures 2 et 3).

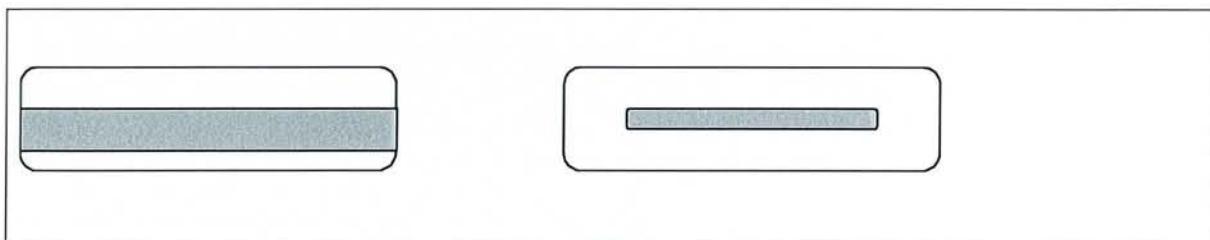


Figure 2 : Comprimé multicouche et double comprimé [42]



Figure 3 : Photographie de comprimés doubles : intact et coupés [42]

Avec les comprimés effervescents, la libération du PA est accélérée (l'effervescence est assurée par l'association d'un acide organique faible et de bicarbonate). La libération du PA peut être retardée. Pour cela, on peut réaliser un revêtement résistant à l'estomac des monogastriques, la libération du PA se fait alors dans l'intestin ou encore dans le colon grâce à un revêtement particulier.

Généralement les comprimés sont conditionnés sous blister (dans les alvéoles thermoformées d'une plaquette en plastique fermée par une feuille d'aluminium thermosoudée) mais on en trouve dans des flacons en plastique.

1.1.3. Adaptation de la taille du médicament en fonction du gabarit de l'animal [33]

La taille du médicament peut être adaptée à la morphologie de l'animal au sein d'une même espèce. Cette adaptation concerne surtout les chiens chez qui les différences de gabarit entre plusieurs races peuvent être considérables. Un même comprimé pourrait être trop gros à avaler pour un petit chien et trop petit pour un grand chien. En outre, la quantité d'excipient utilisée est fonction de la teneur en principe actif du comprimé, donc du poids de l'animal. C'est pourquoi certaines spécialités existent en plusieurs « variantes » en fonction du poids de l'animal (figure 4).



Figure 4 : Une spécialité déclinée en plusieurs dosages et tailles de comprimés en fonction du poids du chien : BUCCOVAL® CHIEN NAIN / PETIT CHIEN / GRAND CHIEN (Laboratoire Sepveal) [33]

1-1.4. Les bolus [21],[42]

Les ruminants (bovins, ovins, caprins) ont la particularité de posséder trois compartiments appelés "pré-estomacs", placés en avant de la caillette, laquelle est l'équivalent de l'estomac du monogastrique. C'est d'ailleurs le seul compartiment digestif qui possède des glandes sécrétrices.

Le rumen (ou panse) est de loin le plus volumineux des pré-estomacs (environ 100 litres chez un bovin adulte pesant de 500 à 600 kg); il représente plus de 90% de leur volume total [46].

Le rumen peut être utilisé comme réservoir pour une forme galénique particulière, le bolus. Le médicament y persiste, soit parce qu'il est lourd et tombe au fond, soit parce qu'il est trop encombrant pour poursuivre le transit. La libération du PA se fait sur plusieurs semaines de façon continue ou discontinue. Le terme de bolus n'est pas un terme reconnu officiellement, mais l'usage le retient pour ces formes particulières. Comme le marché des antiparasitaires internes est très important, chaque industriel doit occuper cette niche économique. Mais comme les formulations proposées sont protégées par des brevets, chaque industriel doit développer une solution originale pour obtenir une libération prolongée de PA. C'est la raison du nombre important des systèmes proposés. La figure 4 nous montre quelques bolus commercialisés en France.

Nous présenterons succinctement et schématiquement quelques-uns d'entre eux (figures 5 à 10).

Parfois le terme bolus est utilisé pour qualifier de gros comprimés (Inoxyl® bolus).

Autres désignations données par les industriels de formes solides destinées à la voie orale :

- **oblet** : Biotiprim® et Colampi® oblet, laboratoire Biové (voie orale et vaginale).
- **ogivette** : Amoxicilline Gifavet® ogivette, Biocolix® et Intestivo® du laboratoire Virbac.
- **pastille orale** (ne correspond pas à la définition de la pastille).
- **sucré** (8 spécialités du laboratoire Thékan).

Ce sont en fait des comprimés.



Figure 5 : Photographie de quelques types de bolus différents commercialisés en France [42]

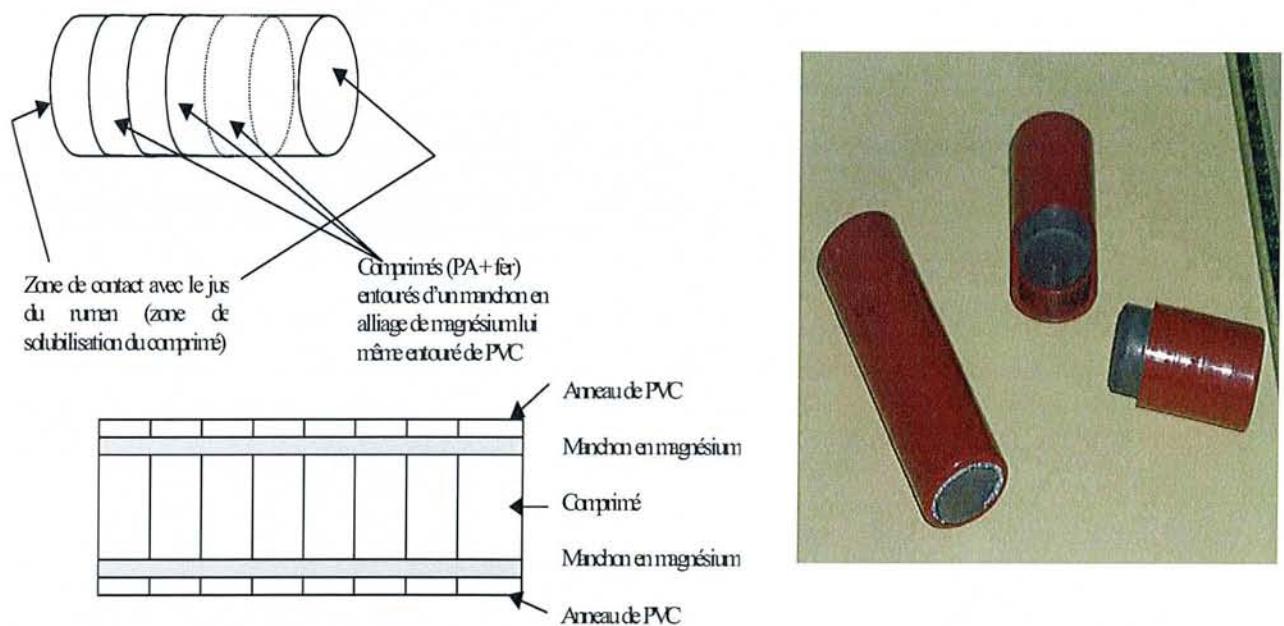


Figure 6 : Exemple de bolus : PANACUR® (Laboratoire Intervet), schéma d'ensemble, schéma de coupe transversale et photographie [42]

	<p>Tapis de polyéthylène enroulé contenant le P.A. pris en « sandwich »</p>
<p>Figure 7 : Représentation schématique du bolus IVOMEC® (Laboratoire Merial) [42]</p>	<p>Figure 8 : Représentation schématique du bolus PARATECT FLEX® (Laboratoire Rogar) [42]</p>

<p>Figure 9 : Représentation schématique du bolus REPIDOSE® (Laboratoire Schering Plough)[42]</p>	<p>Figure 10 : Représentation schématique du bolus CHRONOMINTIC® (Laboratoire Virbac)[42]</p>

1-2. Les formes semi-consistantes administrées par voie orale [42]

A côté des formes solides, il existe des formes semi-consistantes : gel oral et pâte orale (ces termes sont définis dans les formes appliquées sur la peau). Les gels et pâtes oraux sont conditionnés dans des seringues en plastique ou dans des récipients distributeurs (figure 11). Ces conditionnements permettent ainsi de contrôler la dose administrée pour l'adapter au poids de l'animal.



Mode d'administration

Fixer la bague de réglage en la déplaçant jusqu'à l'indication correspondant au poids de l'animal;
lors de la deuxième administration, ajouter le poids de l'animal et fixer la bague en conséquence.

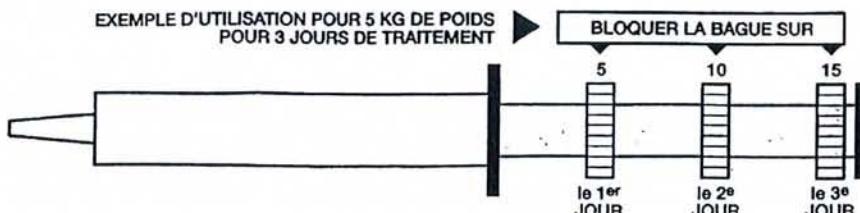


Figure 11 : Pâte orale dans une seringue [42]

1-3. Les formes liquides administrées par voie orale [42]

On trouve également des formes liquides :

Gel buvable : la quantité de gélifiant est faible, ce qui permet d'obtenir une solution visqueuse.

Solution : une solution est un système homogène à l'œil nu, caractérisé par la distribution moléculaire d'un ou plusieurs composés dans un solvant. Le composé est appelé soluté. L'utilisation du terme soluté pour désigner une solution est abusive et doit être évitée

(ex :solution de chlorure de sodium à 0,9%, le chlorure de sodium est le soluté de la solution). La solution peut être aqueuse, alcoolique, huileuse ...

Sirop : c'est une préparation aqueuse contenant du sucre en forte proportion, dans laquelle ont été introduites des substances médicamenteuses, souvent accompagnées de produits aromatiques et de colorants.

Suspension : une suspension est un système hétérogène constitué par la distribution d'un ou plusieurs solides (phase dispersée) dans un solvant (phase dispersante).

Ces formes liquides sont le plus souvent présentées dans des flacons multidoses, avec éventuellement un système de distribution permettant de contrôler la dose administrée.

1-4. Les formes destinées à la muqueuse bucco-dentaire [42]

Certaines formes administrées par voie orale sont destinées à un effet local sur les muqueuses buccales. Les formes bucco-dentaires ne sont pas nombreuses car il est difficile de parvenir à ce que l'animal ne recrache ni n'avale un médicament, mais le garde dans la cavité buccale. Malgré cette difficulté, il existe quelques formes destinées surtout aux animaux de compagnie. On dispose de formes équivalentes à celles vues ci-dessus (pâte orale, gel dentaire, comprimés), des dentifrices et des formes plus spécifiques (ex : lamelles à mâcher Prozym® du laboratoire Sepval-Sogeval, qui correspondent à des peaux de bœufs séchées enduites de protéines, d'aromatisants... ; comprimés bio-adhésifs qui se collent sur la muqueuse buccale).

Dentifrice : produit d'hygiène bucodentaire le plus souvent sous forme de pâte ou de gel, parfois de poudre ou de liquide destiné au nettoyage des dents et des gencives, ainsi qu'à la désodorisation de la cavité buccale. La formule comprend généralement un agent polissant légèrement abrasif (ex : carbonate de calcium), un épaississant (ex : dérivés de la cellulose), un tensioactif à propriétés mouillantes et moussantes, un humectant (ex : glycérol) et éventuellement des conservateurs, des aromatisants, des colorants... Certains dentifrices

contiennent des anti-inflammatoires, des antimycosiques... ou des fluorures à forte dose, ce sont donc des médicaments.

En pharmacotechnie, la bio-adhésion est un phénomène interfacial, faisant intervenir au moins un support biologique, ne différant de l'adhésion classique que par les propriétés et les caractéristiques propres du ou des tissus considérés. Pour un médicament, on parlera de mucco-adhésion, c'est à dire de l'adhésion d'une forme pharmaceutique à une muqueuse correspondant soit au site d'action du principe actif, soit à sa fenêtre d'absorption. En réalité lorsqu'un médicament adhère sur une muqueuse, il interfère avec le mucus, celui-ci variant sensiblement d'un organe à l'autre, voire d'une région à l'autre. La bio-adhésion peut s'appliquer à des formes pharmaceutiques administrées aussi bien par voie topique (cutanée) que digestive.

1-5. Le prémélange médicamenteux et l'aliment médicamenteux [26],[45]

L'aliment médicamenteux est un médicament vétérinaire qui résulte du mélange d'un aliment avec une forme pharmaceutique spécifique dénommée le prémélange et qui donc est utilisée, comme les autres médicaments, à des fins préventives ou curatives pour lutter contre certaines maladies animales.

L'aliment médicamenteux est un médicament adapté aux traitements de grands effectifs (volailles, porcs) pour lesquels il est impossible de mettre en oeuvre des traitements individuels. Il a surtout une visée préventive car dans les élevages de ce type, seule une prophylaxie systématique et programmée des principales dominantes pathologiques est concevable sur le plan sanitaire. Il est de ce fait administré pendant des temps courts, inférieurs à 14 jours. L'aliment médicamenteux empêche ainsi le développement de maladies au sein d'un effectif et évite que des pathologies dévastent l'ensemble d'un élevage.

L'aliment médicamenteux est un médicament vétérinaire à part entière puisqu'il est exclusivement préparé à partir d'un prémélange soumis à une autorisation de mise sur le marché (AMM).

Le fabricant est généralement un professionnel de l'aliment ou parfois un éleveur-fabricant agréé spécifiquement pour ce travail. Ceux-ci doivent disposer d'un matériel adapté et fiable permettant le respect des concentrations prescrites et une bonne homogénéité du mélange final. Ces fabricants ont la responsabilité de fabriquer selon les indications figurant dans l'ordonnance. Ils sont soumis aux contrôles obligatoires et réguliers de leur installation et de leur fabrication par des vétérinaires ou des pharmaciens.

L'éleveur doit distribuer l'aliment médicamenteux en respectant les modalités et la durée de traitement figurant sur l'ordonnance.

L'aliment médicamenteux est facile à administrer puisqu'il correspond à l'ingestion de l'aliment habituel de l'animal dans lequel on a incorporé le prémélange. La maîtrise de la ration alimentaire permet d'avoir des traitements précis en matière de doses ce qui permet d'éviter la surconsommation de médicaments.

L'aliment médicamenteux concourt par ailleurs à la réduction de la souffrance animale en proposant une forme thérapeutique non traumatisante.

Conclusion

Les formes galéniques destinées à la voie orale sont nombreuses, mais en pratique, on utilise surtout des comprimés. Parfois des termes improprels sont utilisés et s'imposent chez le grand public et dans les médias (pilule, cachet...), d'autres fois ce sont les responsables du marketing qui inventent des termes pour donner l'illusion de la nouveauté. Malgré tout, il est important de connaître et d'utiliser les termes appropriés, car cela permet de bien se faire comprendre et évite tout malentendu.

2- Les autres voies d'administration

2-1. Les formes parentérales [14],[42]

La voie parentérale est une voie par laquelle on administre des médicaments autrement que par voie orale ou rectale (d'après l'étymologie : à côté du tube digestif). Mais la pratique est plus restrictive et limite la voie parentérale à toute administration réalisée par effraction, par traumatisme au travers de la peau. Il s'agit d'injection IV (intraveineuse), SC (sous cutanée), IM (intramusculaire), intrapéritonéale, intra-articulaire, intrathécale, etc. La forme parentérale n'a pu se développer qu'après l'invention de la seringue par Pravaz en 1853.

Les médicaments vétérinaires destinés à être administrés par voie parentérale sont nombreux. L'administration par voie parentérale est fréquente car elle est pratique et semble très simple. C'est devenu un acte banal. Mais en réalité, une administration bien faite et respectueuse des règles d'hygiènes est un acte technique complexe : ainsi de nombreuses IM sont en réalité des intragraisses ou des SC, une IV ratée peut avoir des conséquences plus ou moins graves...

La galénique des formes parentérales destinées aux animaux est globalement similaire à celles destinées aux humains.

A noter :

- l'existence d'**implants** auriculaires libérant de la progestérone afin de synchroniser les chaleurs chez les vaches (en pharmacie on désigne sous le terme d'implant des préparations médicamenteuses destinées à être administrées par voie sous cutanée. Ces préparations médicamenteuses libèrent alors le principe actif pendant une durée prolongée avec résorption lente et régulière). Ce système d'implant existe aussi chez l'humain (implant contraceptif IMPLANON®, inséré en haut de la face interne du bras ; implant utilisé dans certains cancers de la prostate : ZOLADEX,® placé dans la paroi abdominale).
- l'existence de conditionnements spécifiquement vétérinaires : les **carpules**, petits tubes fins à bouchon de caoutchouc, directement adaptable sur seringues à tuberculinisation. Il s'agit

d'un conditionnement multidose. Il existe 2 spécialités conditionnées dans des carpules : Tuberculine Bovine PPD® et Tub Forte PPD® [21],[25].

2-2. Les formes destinées à la voie rectale [42]

Bien que peu utilisée en médecine vétérinaire, la voie rectale présente plusieurs avantages par rapport à la voie orale. On évite les problèmes de goût, de vomissement, de destruction par le milieu gastrique des monogastriques. De plus, la vascularisation du rectum (les 2/3 inférieurs sont irrigués par des veines hémorroïdales qui se jettent dans la veine cave) court-circuite le foie. On évite ainsi un premier passage hépatique qui peut être très important (ex : l'anticonvulsivant diazepam est administré par voie rectale mais pas par voie orale car le premier passage hépatique entraîne une diminution d'environ 80% de la biodisponibilité de ce PA).

Parmi les formes administrées par voie rectale, on trouve des **lavements** (liquide plus ou moins visqueux), des **pommades rectales** et surtout des **suppositoires**.

2-3. Les formes administrées par voie vaginale [40],[42]

En médecine vétérinaire la voie vaginale est généralement utilisée pour obtenir un effet local. La plupart des médicaments administrés par cette voie sont réservés aux animaux de rente.

On trouve parmi ces médicaments des oblets, des ovules, des gels vaginaux, des mousses vaginales, des pommades vaginales et des suspensions vaginales.

L'oblet est en fait un comprimé classique destiné à la voie vaginale (figure 12). Ce terme est retenu par l'usage, mais il n'y a pas de définition officielle ou académique. Parfois le terme est utilisé pour un comprimé pouvant être utilisé par voie orale ou vaginale (ex : Biotiprim®,

oblet anti-infectieux, laboratoire Noé-Socopharm ; administration : voie orale ou intra-utérine).



Figure 12 : Photographie d'oblets sous blister et sorti du blister (taille environ 5 cm) [42]

L'ovule est une gélule molle, la forme est sphérique et l'enveloppe de gélatine contient du glycérol qui hydrate la gélatine qui reste alors souple.

Les autres formes sont définies dans d'autres chapitres (seule la voie d'administration change) ou sont évidentes.

Enfin, une spécificité de la pharmacie vétérinaire : les médicaments utilisés pour synchroniser les chaleurs. Il y a deux types de présentations : les spirales vaginales (principalement utilisées chez la vache) et les éponges vaginales (principalement utilisées chez la brebis).

La spirale (figure 13) est composée d'une matrice en acier inoxydable recouverte d'un ruban de silicone contenant 1,55 g de progestérone. Une gélule contenant du benzoate d'oestradiol est collée sur la face interne de la spirale. Après administration de la spirale dans le vagin de la vache, la gélule libère son PA qui agit immédiatement en éliminant les corps jaunes. La

progesterone est libérée tant que la spirale se trouve dans le vagin et pénètre dans l'organisme. Quand on retire la spirale, le taux de progesterone chute et la vache initie un cycle.

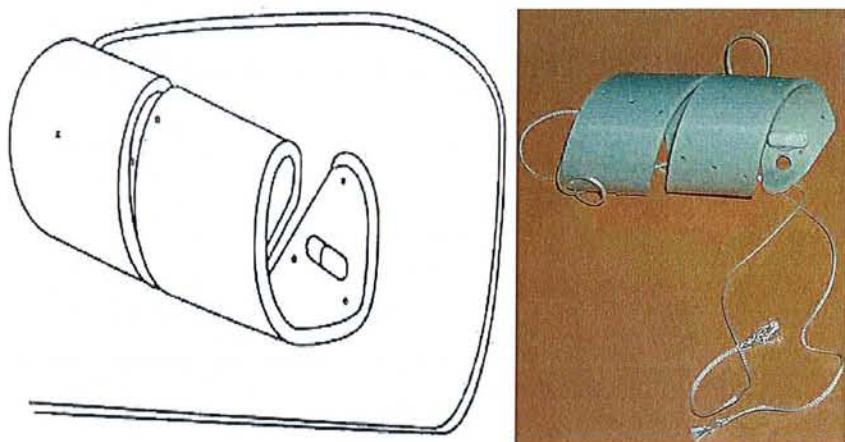


Figure 13 : Schéma et photographie d'une spirale vaginale [42]

L'éponge en polyuréthane est imprégnée d'un dérivé de progesterone. Son utilisation est identique à la spirale (figures 14 et 15).

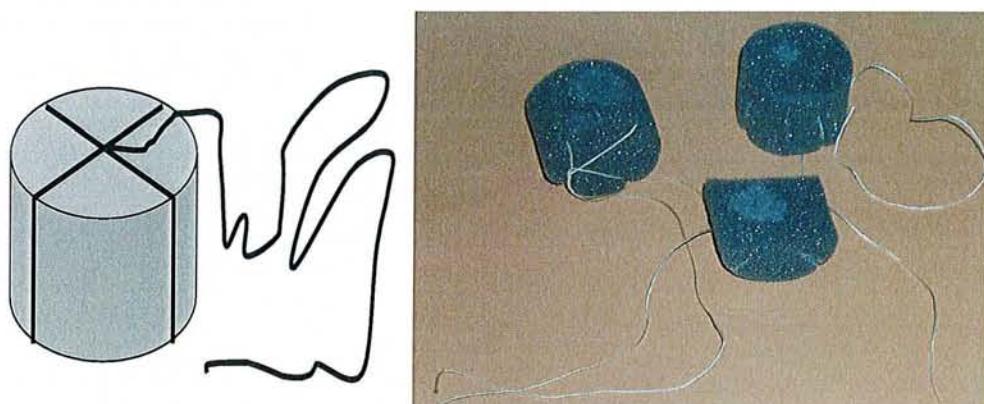


Figure 14 : Schéma et photographie d'une éponge vaginale [42]



Figure 15 : Photographie de la mise en place d'une éponge vaginale [40]

Ces dispositifs restent environ 15 jours dans le vagin, une ficelle permet de les retirer sans problème.

De nombreux essais ont été réalisés avant de trouver les formulations adéquates. Les principaux problèmes rencontrés étaient : une irritation locale pouvant être très importante et un mauvais contrôle de la libération des PA.

2-4. Les formes intra-mammaires [10],[15],[30],[42]

Le plus souvent, les médicaments administrés par voie intra-mammaire sont des gels ou des pommades qui sont conditionnés dans des seringues en plastiques pour faciliter l'administration par le canal galactophore (figures 16 et 17). Souvent, les seringues sont vendues avec des lingettes pour nettoyer le trayon. Leur action est locale, à l'intérieur du pis correspondant au trayon, mais le principe actif peut très bien passer dans le reste de la mamelle ou dans la circulation générale.



Figure 16 : Photographie d'une seringue intramammaire avec sa lingette [42]

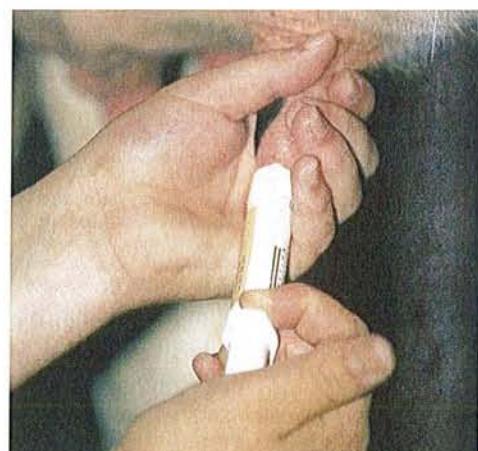


Figure 17 : Photographie d'une injection intra-mammaire [30]

On trouve également des **mèches**, des **crayons** et des **obturateurs internes des trayons**.

Les **crayons** sont des bâtonnets résorbables dans le canal du trayon en quelques heures, cette forme n'est pas utilisée en France.

Les **mèches** par contre ne sont pas résorbables et doivent être retirées.

Exemple de mèches : Mèches dilatatrices (Laboratoire Vétoquinol) (mèches stériles sur support de vaseline), qui permettent une dilatation permanente du canal du trayon, une cicatrisation des blessures du trayon, une régénération naturelle du sphincter.

Le laboratoire Pfizer a mis au point en 2003 une nouvelle forme galénique : c'est un **obturateur interne des trayons** : OrbeSeal®.

OrbeSeal® (figure 18) est un médicament intra-mammaire non antibiotique destiné à la prévention des nouvelles infections intra-mammaires pendant le tarissement. Il s'administre dans les trayons des vaches saines après la dernière traite. Il obture ainsi le canal et la citerne du trayon afin d'empêcher l'entrée aux bactéries [15].

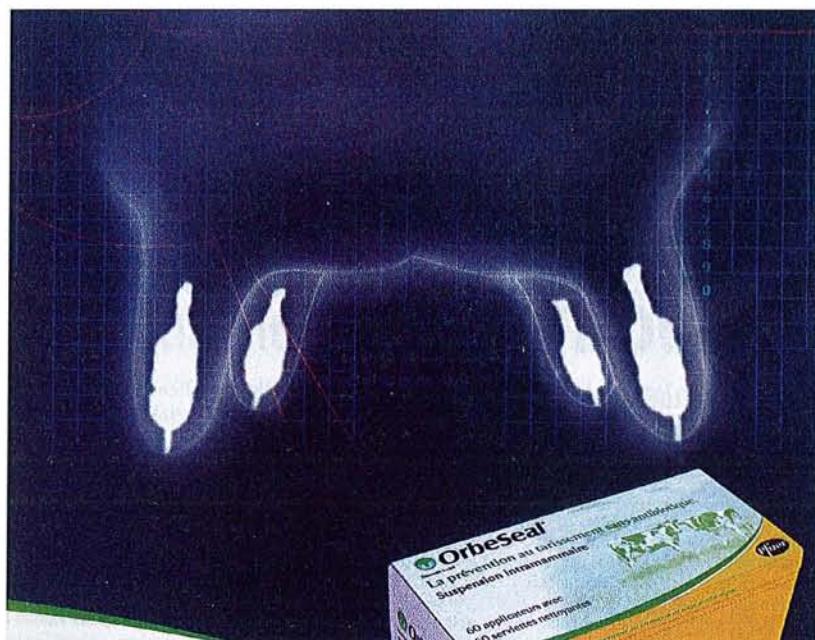


Figure 18 : Représentation de l'obturation des trayons par Orbeseal® [15]

Remarque : pour soigner une mammite on peut utiliser des formes locales (intra-mammaires) mais aussi la voie générale.

2-5. Les formes ophtalmiques

Dans cette catégorie on ne trouve pas de particularité notable par rapport au médicament humain. On trouve des collyres, des gels ophtalmiques, des solutions pour bain d'œil.

2-6. Les formes auriculaires

Dans cette catégorie on ne trouve pas non de particularité notable par rapport au médicament humain. Il s'agit de gouttes et de pommades.

2-7. Administration cutanée [42]

Les spécialités destinées à être appliquées sur la peau sont nombreuses et diverses. C'est une voie qui présente de nombreux avantages :

- l'application est simple et facile ;
- elle est non traumatisante ;
- on peut obtenir un effet local ou général ;
- on peut obtenir un effet ponctuel ou prolongé.

Il est important de noter que la peau présente un nombre variable (en fonction des espèces animales et des régions cutanées) de glandes sébacées et sudoripares. Ces glandes peuvent former une surface importante (l'épithélium est invaginé) sans couche cornée et sont richement vascularisées. Elles peuvent par conséquent favoriser l'absorption transcutanée en étant un passage privilégié du xénobiotique. Enfin, il faut également tenir compte des phanères qui peuvent, en fonction de leur importance, constituer une barrière supplémentaire.

Après ce rapide rappel, nous pouvons définir les différentes parties de l'organisme atteintes après application du médicament sur la peau.

-
- On peut rechercher un **effet local**, limité à la région cutanée traitée (c'est à dire surface de la couche cornée et éventuellement épiderme), ex : un antiseptique cutané, un kératolytique, un émollient... Par conséquent, si on veut traiter l'ensemble de la surface cutanée, il faut appliquer le médicament sur l'ensemble du corps de l'animal (ex : shampooing, poudre antiparasitaire, bombe à aérosol, bain...).
 - On peut rechercher un **effet de surface** c'est à dire la répartition du PA sur toute la surface de la couche cornée, alors que le médicament a été appliqué sur une région cutanée limitée. A partir du site d'application, le PA à l'intérieur du ciment lipidique intercellulaire, se répartit sous l'effet d'un gradient de concentration (ex : « pour-on » à base de pyréthrinoïde, collier antiparasitaire, boucle d'oreille antiparasitaire).
 - On peut rechercher un **effet systémique** faisant suite à l'application du médicament sur une surface limitée. Le PA présente des propriétés physiques lui permettant de traverser la peau et d'atteindre la circulation générale (ex : « pour-on » organophosphoré à effet systémique, «spot-on » à effet systémique, timbre cutané ou patch...).

Il est important de noter que de nombreux facteurs peuvent modifier l'importance (en augmentant ou en diminuant) du passage transcutané d'un PA. Nous nous contenterons de citer les plus importants.

- variation d'espèce : le passage transcutané d'un même PA est plus ou moins important en fonction de l'espèce animale ;
- variation de localisation : certaines régions cutanées, pour un même individu, sont plus perméables que d'autres ;
- les massages, frictions favorisent l'absorption cutanée ;
- les phanères forment des obstacles qui s'opposent au contact entre le PA et la couche cornée. Ils peuvent diminuer le passage transcutané ;
- la microflore cutanée peut utiliser le PA comme substrat et le dégrader, diminuant sa biodisponibilité ;
- les enzymes de biotransformation de la peau peuvent diminuer le biodisponibilité du PA (mais elles restent nettement moins importantes que les enzymes hépatiques) ;
- l'état pathologique de la peau influence l'absorption cutanée: une plaie est une voie de passage, une inflammation aiguë peut favoriser le passage (en hydratant la couche

cornée), une inflammation chronique avec hyperkératose diminue l'importance du passage transcutané ;

- les conditions climatiques et environnementales sont également importants : précipitation, vent, poussières... peuvent éliminer le PA de la surface de la peau et donc diminuer son passage ;
- choix des excipients et de la formulation : il est possible de favoriser le passage transcutané soit en augmentant l'hydratation de la couche cornée (voir schéma) soit en utilisant des composés qui perturbent, augmentent le désordre de la couche cornée. Le choix judicieux d'excipient peut favoriser le passage transcutané d'un PA.

Les formes galéniques vétérinaires destinées à être appliquées sur la peau sont nombreuses. La voie cutanée permet de nombreuses possibilités qui ont été énumérées précédemment (effet local, effet général de surface, effet systémique). L'application sur la peau est une opération assez aisée. Quand on obtient un passage transcutané, l'absorption se fait sans effraction, sans traumatisme au travers de la peau (contrairement aux injections) et on évite le premier passage hépatique.

On trouve certains termes techniques, retenus par l'usage, surtout pour qualifier les antiparasitaires externes, il est donc nécessaire de les définir avant d'aborder les différentes formes galéniques.

2-7.1. Les pour-on et les spot-on [6],[32],[42]

Pour-on est un qualificatif utilisé pour caractériser l'administration d'un médicament suivant, généralement, une ligne dorsolombaire allant de la base du cou à la base de la queue.

Parmi les pour-on on trouve des poudres et surtout des solutions.

Spot-on est un qualificatif qui caractérise l'administration d'un médicament sur une zone cutanée limitée, le plus souvent un point.

Généralement, les spot-on sont des solutions.

La figure 19 présente un conditionnement de forme spot-on.



Figure 19 : Exemple de forme spot-on : Dog-Net Spot[®] (Laboratoire Clément Thékan) [14]

Les termes que nous venons de définir sont souvent associés à d'autres qualificatifs : «effet de surface» ou «effet systémique». Un antiparasitaire qui a un effet de surface reste après application, dans la couche cornée de la peau, par contre un antiparasitaire qui a un effet systémique traverse la peau et se distribue dans l'ensemble de l'organisme.

On a ainsi des pour-on à effet de surface, des pour-on à effet systémique, des spot-on à effet de surface et des spot-on à effet systémique. La distribution du PA dépend de ses propriétés physiques (ex : les pyréthrinoïdes de synthèse, molécules lipophiles et non hydrophiles, ont un effet de surface, la vitesse de migration de la cyperméthrine dans la couche cornée est de 11 cm/h, les organophosphorés soufrés comme le fenthion, à la fois lipophiles et plus hydrophiles que les pyréthrinoïdes, peuvent s'ils sont formulés avec des excipients adaptés, traverser la peau).

L'effet de surface et l'effet systémique présentent des avantages et des inconvénients (tableau III).

Tableau III: Avantages et inconvénients de deux types d'effet provoqués par l'application d'une forme cutanée à un animal : l'effet de surface et l'effet systémique [42]

effet de surface	protection incomplète
	pas de résidus
	risque d'intoxication limité
effet systémique	protection homogène de l'ensemble du corps
	problème de résidus
	risque d'intoxication

Remarque à propos de l'utilisation de ces termes par les industriels: On est parfois surpris en lisant les notices des médicaments. Ainsi Pulvex® spot (laboratoire Schering-Plough), antiparasitaire externe à base de pyréthrinoïdes, est d'après le nom et les indications données dans la partie composition, un *spot-on* ; par contre si on suit la partie propriétés, on apprend « qu'il est destiné à être appliqué selon la technique du *pour-on* ». On a ici l'illustration de l'utilisation peu rigoureuse des termes employés pour décrire un médicament. Ce problème n'est pas réservé à la société qui commercialise le médicament pris en exemple, mais se rencontre avec de nombreuses sociétés pharmaceutiques vétérinaires et humaines.

2-7.2. Les autres formes cutanées [42]

De nombreuses formes galéniques sont utilisées par voie cutanée. Certaines sont très simples comme les **poudres cutanées** pour les formes solides ou les **solutions, émulsions et suspensions** cutanées pour les formes liquides. Ces différentes formes ont été définies dans les chapitres des formes destinées à la voie orale et parentérale.

On trouve des formes liquides plus spécifiques à la voie cutanée : **lotion, liniment, lait dermique, shampooing**.

Les **lotions** sont des préparations liquides destinées à être appliquées sur la peau sans friction, afin d'exercer une action locale. Elles sont obtenues par dissolution ou par dispersion d'un ou

plusieurs principes actifs dans un véhicule approprié, généralement aqueux ou hydroalcoolique.

Les **liniments** sont des préparations liquides, destinées à être appliquées sur la peau non lésée, en onction ou en friction, afin d'exercer une action locale. Ils sont obtenus par dissolution ou dispersion d'un ou plusieurs principes actifs dans un véhicule approprié, généralement lipophile.

Les **laits dermiques** sont des émulsions fluides (huile dans eau : O/W, c'est à dire une dispersion de gouttelettes d'huile dans l'eau).

Les **shampooings** (de l'anglais to shampoo : frictionner, du hindi shampoo : masser) sont des préparations destinées au lavage et à l'entretien des poils. Elles se présentent sous forme de liquide le plus souvent mais aussi de gel, de crème ou de poudre.

Les **pommades** sont des formulations très utilisées pour les applications cutanées. Cette forme est définie par la pharmacopée.

Pommade (définition de la pharmacopée) :

Les pommades sont des préparations de consistance semi-solide destinées à être appliquées sur la peau ou sur certaines muqueuses afin d'exercer une action locale ou de réaliser la pénétration percutanée des principes médicamenteux. Elles sont également utilisées en vue de leur action émolliente ou protectrice. Les pommades présentent un aspect homogène.

Elles sont constituées par un excipient, simple ou composé, dans lequel sont dissous ou dispersés habituellement un ou plusieurs principes actifs. La composition de cet excipient peut avoir une influence sur les effets de la préparation et sur la libération du principe actif.

Les excipients des pommades peuvent être des substances d'origine naturelle ou synthétique et être constitués par un système à une seule ou plusieurs phases. Selon la nature de l'excipient, la préparation peut avoir des propriétés hydrophiles ou hydrophobes (lipophiles). La préparation peut contenir des additifs appropriés tels que des agents antimicrobiens, des anti-oxygènes, des agents stabilisants, des émulsifiants ou épaisseurs.

Plusieurs catégories de pommades peuvent être distinguées :

- les **pommades proprement dites** (hydrophobes ou hydrophiles) ;
- le **cérat**: pommade réalisée avec de la cire ;
- l'**onguent** : pommade réalisée avec de la résine ;
- les **crèmes** : ce sont des pommades multiphasées composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse. On trouve des crèmes hydrophobes et des crèmes hydrophiles ;
- les **gels** : ce sont des pommades constituées par des liquides gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés. On distingue les gels hydrophobes (oléogels) et les gels hydrophiles (hydrogels) ;
- les **pâtes dermiques** : les pâtes contiennent de fortes proportions de poudres finement dispersées dans le ou les excipients.

Les poudres cutanées, les liquides cutanés et pommade peuvent être conditionnées sous différentes formes : tubes, pots, flacons pressurisés.

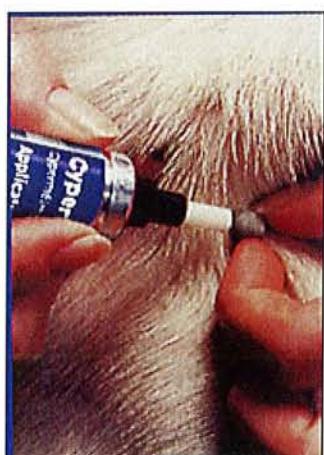
Il existe une présentation particulière en pharmacie humaine qui est intéressante et qui peut être utile au vétérinaire. Pour cette raison, nous allons envisager rapidement cette forme : les **timbres cutanés** ou **patchs**. Cette forme particulière est utilisée en médecine humaine pour permettre la libération prolongée de nicotine et également d'anesthésiques locaux. Dans le premier cas, l'objectif est la pénétration transcutanée de la nicotine (par voie orale cela n'est pas possible car il y a un effet de premier passage hépatique intense, donc une biodisponibilité limitée), alors que dans le cas des anesthésiques, on recherche une anesthésie locale. Malgré quelques petites variations, l'organisation générale des timbres est constante et est représentée dans la figure 20.



Figure 20 : Coupe transversale et vue supérieure d'un timbre cutané [42]

2-7.3. Les matrices de polymère [14],[42],[33]

D'autres formes sont disponibles en pharmacie vétérinaire, elles concernent les antiparasitaires externes. Parmi ces formes, on trouve une spécialité sous la forme d'un **feutre** (figure 21), des **colliers** antiparasitaires (figure 22) et une spécialité présentée sous la forme d'une **boucle auriculaire** (figure 23).



Le feutre (Cypertic[®]) est une présentation particulière composée d'une mèche imbibée d'insecticide qui tue la tique qui tombera d'elle-même après quelques minutes (jusqu'à une à trois heures).

Figure 21 : Application d'un feutre Cypertic[®] (Laboratoire Clément Thékan) [14]

Il est possible de formuler les antiparasitaires externes dans des matrices en PVC (polyvinyl, les initiales proviennent de l'anglicisme polyvinyl chloride) et de fabriquer des boucles d'oreilles (figure 22) ou des colliers (figure 23). Ce sont des formes à libération progressive et prolongée du PA. Le PA est en suspension dans la matrice de PVC, il peut se déplacer, subir des migrations en fonction de facteurs physiques (gradient de concentration, pression de

vapeur saturante). Les PA volatils sont libérés par la matrice, forment un nuage autour de l'animal, se répartissent sur l'ensemble du corps de l'animal et le protègent. Les PA non volatils mais lipophiles passent de la matrice du collier à la couche cornée de la peau de l'animal (s'il y a un contact intime entre ces deux éléments). Ils se solubilisent dans le ciment intercellulaire de la couche cornée et sous l'influence du gradient de concentration, se répartissent sur le corps. Bien sûr, les régions cutanées situées à proximité du collier sont mieux protégées. Le principe des boucles auriculaires est semblable à celui des colliers (un PA peu volatile en suspension dans la matrice). Mais, contrairement au collier, qui protège l'animal qui le porte, la boucle ne protège pas l'animal seul, mais le troupeau. En effet, ce sont les contacts répétés entre les animaux qui portent cette boucle qui permet le passage du PA sur la peau.



Figure 22 : Boucle auriculaire antiparasitaire Flectron®
(Laboratoire Cyanamid) [42]



Figure 23 : Collier antiparasitaire chien et collier antiparasitaire chat (Laboratoire Clément-Thékan) [42]

Une autre forme galénique particulière, très pratique et précise surtout chez les petits animaux (nouveaux animaux de compagnie et oiseaux): le **coton-tube**, du laboratoires TVM (figure 24).

Il s'agit d'un coton-tige renfermant un principe actif liquide (chlorhexidine, nettoyant larmier ou povidone iodée). Une fois l'extrémité supérieure de la tige cassée, le liquide imbibe le coton.



Figure 24 : Coton-tube à la chlorhexidine, au nettoyant larmier ou à la povidone iodée (Laboratoire TMV)[33]

3- Les médicaments homéopathiques

Toutes les formes que nous avons présentées en fonction de la voie d'administration sont des médicaments allopathiques.

Allopathie (allos : autre, pathos : maladie) : un médicament allopathique agit directement sur les causes des maladies (ex : infection bactérienne → utilisation d'un antibiotique) ou sur un symptôme ou syndrome (inflammation → utilisation d'un anti-inflammatoire) ou encore à une action substitutive (diabète → utilisation d'insuline). En allopathie, on utilise des doses pondérales de PA et parfois ces doses sont responsables d'effets néfastes. C'est le principal reproche fait à l'allopathie.

On trouve également, dans la pharmacie vétérinaire, des médicaments homéopathiques (environ 130 spécialités d'après le Dictionnaire des Médicaments vétérinaires 2003 [25]).

Homéopathie (homoios : semblable, pathos : maladie) : thérapeutique développée, en particulier par Hahnemann, à partir de 3 principes :

Utilisation de doses infinitésimales

Observation du malade dans son unité psychosomatique

Loi des similitudes

La loi des similitudes (*similia similibus curantur*) se résume dans l'hypothèse que les symptômes d'une maladie peuvent être traités, à dose infinitésimale, par une drogue végétale, animale, minérale ou synthétique, capable de produire à dose forte les mêmes symptômes sur l'homme sain.

Pour préparer les doses infinitésimales, il est nécessaire de diluer (déconcentrer) une matière première concentrée.

Les médicaments homéopathiques sont administrés par les mêmes voies que les médicaments allopathiques. On trouve ainsi parmi les médicaments homéopathiques vétérinaires :

- des solutions buvables
- des solutions injectables
- des suspensions buvables
- des poudres orales
- des comprimés
- des pommades

Les différentes spécialités homéopathiques sont utilisées pour soigner des animaux de compagnie mais aussi des animaux de rente (équidés en particulier).

L'efficacité de l'homéopathie est souvent, et à tort, réduite à l'effet placebo : il va de soi qu'on ne peut retenir cet effet pour les animaux.

L'homéopathie, représente une part relativement faible en médecine vétérinaire : pour l'année 2000, elle s'élevait à 2,75 millions d'euros sur un chiffre d'affaires total de 762 millions, soit 0,36% [41].

DEUXIEME PARTIE :

PARTICULARITES PHARMACOLOGIQUES DU MEDICAMENT VETERINAIRE

La pharmacologie des médicaments à usage humain n'est pas fondamentalement différente de celle des médicaments à usage vétérinaire puisque les médicaments retenus pour usage humain ont été testés initialement chez l'animal, notamment le rat et le chien, et qu'il y a globalement une bonne concordance entre ce que l'on observe chez l'animal et chez l'homme.

Cependant, des différences existent, si bien que l'extrapolation pure et simple des données connues chez l'homme n'est pas toujours possible. Elles sont d'ordre soit pharmacocinétique, soit pharmacodynamique. Il n'existe malheureusement aucun ouvrage de référence de pharmacologie vétérinaire en langue française [41].

1- Rappel du devenir du médicament dans l'organisme

[6],[29]

1-1. Principes actifs et excipients.

Le principe actif est la substance possédant des propriétés pharmacologiques à la base de l'effet thérapeutique. On recherche toujours des molécules ayant des activités très précises. Cependant, il n'existe pas de substance ayant une seule activité pharmacologique. Généralement, une substance active possède une activité principale intéressante sur le plan thérapeutique et toutes les étapes de recherche et de développement d'un médicament ont pour objet de mettre en évidence cette activité principale. A côté de cette activité principale, existent des propriétés secondaires dont certaines peuvent être ennuyeuses.

Les excipients sont des composants sans action pharmacologique mais ils sont nécessaires à la fabrication, à l'administration ou à la conservation des médicaments.

1-2. Quatre étapes après l'administration des médicaments

Entre l'administration d'un médicament et son action sur le récepteur de l'organe cible survient un certain nombre d'événements regroupés sous le terme de *pharmacocinétique*. Classiquement, on divise la pharmacocinétique en quatre étapes distinctes : la *résorption*, la *distribution*, la *biotransformation* (ou *métabolisme*) et l'*élimination* (figure 25).

- La **résorption** est le passage d'un médicament dans la circulation générale à partir de son lieu d'administration. Les différentes formes pharmaceutiques sont adaptées aux voies d'administration, elles mêmes choisies en fonction des objectifs thérapeutiques recherchés. Une voie intraveineuse sera très vite active car le principe actif du médicament sera rapidement amené au site d'action mais il sera également vite éliminé, car amené tout aussi rapidement aux sites de dégradation puis d'élimination. Le terme

d'*absorption* doit être réservé à la résorption après administration par voie orale. Dans ce cas, l'absorption se situe nécessairement après les phénomènes de désagrégation et de dissolution au niveau du tube digestif, aboutissant à la libération du principe actif. De ce fait, l'étape de résorption n'existe pas lorsque le médicament est introduit par voie intraveineuse.

La **biodisponibilité**, facteur évaluant l'absorption, se définit comme étant la fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint.

L'absorption digestive proprement dite, c'est-à-dire la quantité de principe actif atteignant la circulation systémique. Elle est difficile à mesurer puisque la circulation porte est d'accès peu aisé. L'approche de cette quantité disponible au niveau systémique se fait donc de manière indirecte à partir de la quantité de médicament dans le plasma prélevé au niveau périphérique, c'est à dire après le foie.

- Une fois passée l'étape de résorption vient celle de la **distribution**. Après avoir été introduit dans l'organisme, le médicament va se répartir dans l'ensemble de ce dernier par l'intermédiaire de la circulation sanguine, un peu comme du sirop se répartit dans un verre d'eau ; cette étape est appelée distribution. Le médicament est alors solubilisé dans le plasma ou bien il utilise des protéines du sang comme transporteur. La cible une fois atteinte, le médicament y exerce son action pharmacologique. Cette cible peut être un type particulier de cellule ou bien encore le foyer d'une infection dans le cas d'un antibiotique.

- La phase suivante est celle dite de **biotransformation** qui se traduit par l'élimination par l'organisme de substances actives. Les différentes biotransformations sont réalisées grâce à des processus enzymatiques. Le foie, en raison de sa vascularisation et sa richesse en enzymes, joue là un rôle primordial, bien que d'autres organes ou tissus (tube digestif, poumons, reins...) contribuent eux aussi, mais de façon moins importante, au métabolisme des médicaments. Une fois transformés par l'organisme, les médicaments sont appelés « métabolites ». Ces éléments correspondent à des transformations chimiques

des principes actifs du médicament et ces mêmes métabolites ont également parfois eux-mêmes une activité thérapeutique.

- La dernière phase appelée **élimination** correspondra à proprement parler à l'élimination ou à l'excration des médicaments et de leurs métabolites. Elle est assurée par diverses voies dont la plus importante est la voie urinaire. L'élimination des médicaments par le rein est la résultante de phénomènes complexes. Les autres voies étant la voie biliaire et la voie pulmonaire. On retrouvera alors dans le premier cas le principe actif et/ou ses métabolites dans les excréments ou alors dans l'air expiré si l'élimination se fait par voie pulmonaire.

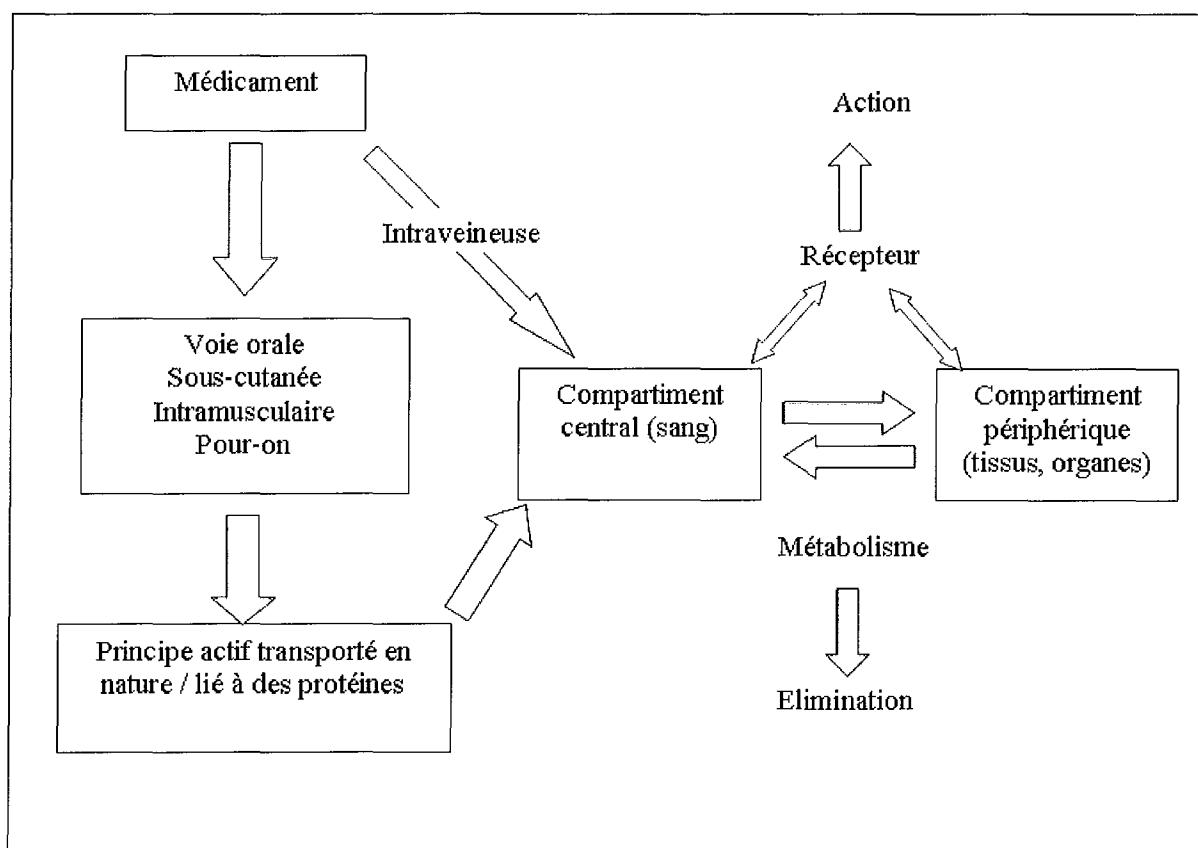


Figure 25 : Représentation schématique du devenir d'un médicament dans l'organisme [6]

2-Voies d'administration des médicaments

De très nombreuses voies d'administration : orale, intraveineuse, intramusculaire, sous cutanée... sont utilisées en médecine vétérinaire, alors que la voie orale est la plus fréquente en médecine humaine [4]. Les voies d'administration sont en effet variées pour tenir compte d'impératifs à la fois biologiques et économiques.

2-1. Les voies intraveineuse, sous cutanée, intramusculaire et intrapéritonéale [16],[24],[29]

Elles présentent plusieurs avantages communs. Elles permettent un contrôle précis des doses administrées et agissent plus rapidement que la voie orale. Elles évitent le premier passage hépatique au cours duquel beaucoup de molécules sont partiellement métabolisées. Enfin, elles permettent d'utiliser des substances irritantes pour le tube digestif.

2-1.1. La voie intraveineuse

Elle constitue *a priori* la voie la plus efficace lorsqu'un médicament doit agir de façon « systémique » pour atteindre un foyer infectieux ou un organe défaillant comme le myocarde, puisque le médicament parvient alors directement et en totalité là où il est supposé agir.

Toutefois, la voie intraveineuse n'est pas sans inconvénients. Difficile à réaliser chez certaines espèces à cause de leur format (chat) ou de particularités anatomiques (porc), elle n'est pas concevable dans les élevages de groupe (volailles, jeunes bovins) pour un traitement collectif. De plus, la voie intraveineuse est la plus propice à l'apparition d'effets secondaires immédiats (choc, collapsus cardiaque). Elle permet d'obtenir un effet intense et immédiat. C'est la seule voie d'injection possible pour les solutions hypertoniques (solutions salines concentrées) ou les produits très irritants pour les tissus mous.

Cependant, elle est déconseillée lorsque le principe actif du médicament est toxique en lui-même car l'effet toxique éventuel est intense. Il existe des préparations dites «à longue action» qui permettent d'obtenir un effet prolongé pendant 48 heures, rarement plus.

2-1.2. La voie intramusculaire

Elle est largement employée en médecine vétérinaire. Rapidement effectuée, elle assure généralement une bonne résorption du médicament. L'emplacement de l'injection n'est pas sans importance. Ainsi, chez le cheval, les muscles de la croupe doivent être préférés à ceux de l'encolure ; en effet, pour cette dernière, les différents muscles sont placé en parallèle et une injection se fera souvent non pas en intramusculaire, mais entre faisceaux de fibres musculaires, c'est-à-dire dans le tissu conjonctif, ce qui retarde d'autant la résorption et entraîne des effets locaux parfois importants.

La voie intramusculaire est la voie de choix pour l'administration de médicaments « à effet retard ».

Cette voie présente cependant des inconvénients tels que douleur au point d'injection (ce qui peut représenter un risque pour l'opérateur), et réactions locales pouvant aller de la simple irritation à la nécrose plus ou moins grande du lieu d'injection, d'où l'intérêt de choisir pour ces substances et régions dont la valeur économique est faible (dans le cas des animaux destinés à la consommation).

2-1.3. La voie sous-cutanée

La voie sous cutanée est très largement employée pour les sérum et vaccins. D'exécution rapide, elle est à l'origine pour certains produits irritants de formations d'abcès. Comme pour la voie intramusculaire, la vitesse de résorption varie selon le lieu de l'injection.

2-1.4. La voie intrapéritonéale

La voie intrapéritonéale est spécifiquement autorisée pour quelques spécialités associant des antibiotiques avec ou sans anti-inflammatoire stéroïdien (dexaméthasone) et chlorphéniramine, un anti-histaminique. C'est la voie de prédilection en expérimentation animale, principalement chez la souris.

2-2. La voie orale [4],[16],[46]

Chaque fois que cela est possible, la voie orale est utilisée dans les élevages de groupe. Toutefois, le contrôle de la posologie est difficile lors de l'administration collective et surtout, les phénomènes d'interactions avec la flore digestive, voire les fonctions motrices du tractus digestif, peuvent être importants :

La voie orale doit être utilisée avec précaution dès que l'animal est sevré ou même en cours de sevrage, car la microflore du rumen (qui transforme les parois végétales ingérées en énergie et en protéines pour l'animal hôte) peut dégrader la plupart des molécules: hormis quelques anti-parasitaires, quelques sulfamides, les pansements digestifs inertes comme le kaolin ou l'hydroxyde d'aluminium, et les composés réhydratants minéraux, les autres molécules risquent d'être dégradées et de perdre tout ou partie de leur activité. Par ailleurs, la microflore est très sensible aux agents antimicrobiens et l'utilisation des anti-infectieux est d'une façon générale formellement contre-indiquée, sous peine de provoquer des indigestions sévères voire mortelles du fait de la libération massive d'endotoxines.

Deux circonstances peuvent cependant conduire à l'utilisation d'antibiotiques par voie orale chez des ruminants sevrés : le contrôle de la salmonellose dans les formes cliniques graves induisant un taux de mortalité exceptionnel, et l'acidose aiguë du rumen où l'urgence nécessite une destruction rapide de la flore lactique.

Chez le veau pré-ruminant, la flore du rumen n'est pas développée, les possibilités de traitements par voie orale sont donc très larges : prémélanges médicamenteux, poudres ou solutions orales, bolus, pâtes orales [29].

2-3. Les voies locales [16]

Elles sont largement employées, notamment dans le traitement des mammites et des métrites. Les traitements locaux présentent l'avantage d'obtenir une concentration élevée de produit sur le site de l'infection . Ce sont souvent des préparations anti-infectieuses associées ou non à des

anti-inflammatoires. Il ne faut pas oublier que ces produits nécessitent presque toujours le respect d'un délai d'attente. Dans les cas graves où les animaux malades manifestent des symptômes généraux, le traitement local doit s'accompagner d'un traitement général.

2-4. La voie transcutanée [16]

Elle offre l'avantage de ne pas exiger une contention totale des sujets ; le passage de bovins dans un couloir de contention peut être suffisant pour les soigner. Cette technique est très utile à l'entrée de certains parcs.

3- Devenir du médicament dans l'organisme

3-1. Absorption des médicaments [6]

Après avoir été administré, le médicament pourra être absorbé pour atteindre la circulation générale.

Par voie orale, l'absorption pourra se faire au niveau de l'estomac ou de l'intestin, en particulier en zone duodénale, selon diverses modalités (transport actif, diffusion passive, pinocytose) de passage dans le sang auxquelles s'ajoute l'absorption par voie lymphatique.

Pour une molécule donnée, l'absorption sera différente d'une espèce à une autre.

Par exemple, chez les ruminants, l'absorption digestive des médicaments offre de nombreuses particularités, et d'abord la possibilité, pour certaines substances comme la pilocarpine et les acides gras à courte chaîne (acétate, propionate, butyrate), de traverser facilement l'épithélium ruminal ; la gouttière oesophagienne est par ailleurs une structure dont la mise en jeu spontanée modifiera le sort du médicament.

Les particularités physiologiques à prendre en considération dans l'absorption des médicaments par le rumen sont [29] :

- un réservoir gastrique de l'ordre de 150 litres chez un bovin adulte, ce qui représente un important facteur de dilution et donc une forte réduction du gradient de concentration ;
- un pH relativement élevé qui limite les absorptions des acides faibles dont le pKa est bas, comme pour l'aspirine ;
- un brassage relativement lent à l'intérieur de l'estomac, ce qui retarde d'autant plus l'accès de la molécule à la paroi qu'elle doit traverser ;
- des interactions microflore-médicaments. La microflore peut inactiver complètement certains antibiotiques comme le chloramphénicol ou inversement être inactivée par eux. Toutefois, les sulfamides qui sont des acides faibles dont le pKa est généralement élevé sont très bien absorbés par la paroi du rumen.

La figure 26 présente la différence d'absorption de l'aspirine chez deux espèces : le chien et la vache.

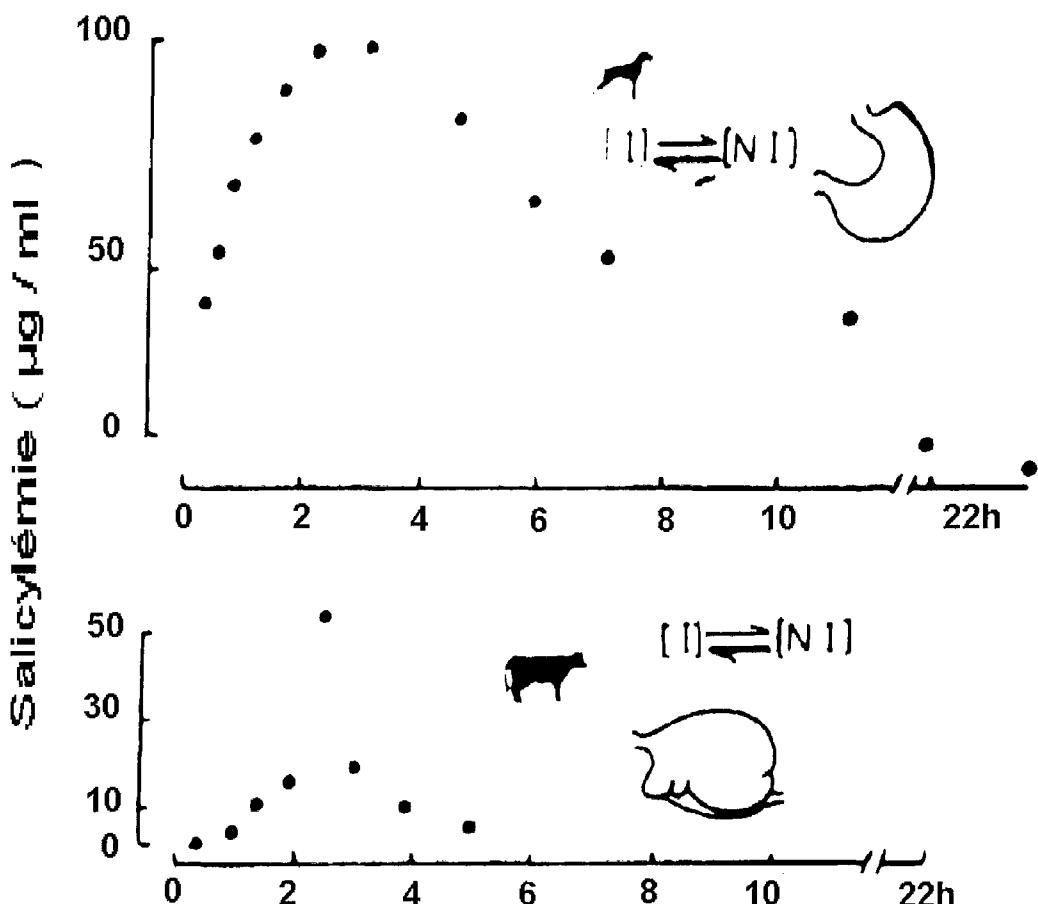


Figure 26 : Absorption digestive et volume gastrique [29]

Après absorption orale d'une dose unique de 90mg /kg d'acétylsalicylate de lysine, correspondant à 50 mg /kg d'aspirine chez le chien et la vache, le pic de concentration plasmatique apparaît au bout de 2 à 3 heures dans les deux cas, mais il deux fois moins élevé chez la vache et l'aire sous la courbe est douze fois moins importante.

Dans le cas de l'absorption par voie musculaire, de nombreux facteurs peuvent modifier l'importance et la rapidité de l'absorption. Le débit sanguin au niveau musculaire est un important facteur de résorption ; chez l'homme, le muscle deltoïde est préférable aux autres muscles. Il en est de même pour l'encolure chez le veau. L'exercice musculaire augmente considérablement la vitesse d'absorption des médicaments et toxiques. Une dose peut devenir mortelle en deux heures après injection dans les muscles de la cuisse chez le lapin ; elle ne le sera qu'au bout de huit heures si l'on a immobilisé la patte du lapin à l'aide d'un plâtre. Enfin, de nombreux facteurs permettent d'expliquer la diminution de l'absorption au fur et à mesure que le poids de l'animal s'accroît.

3-2. Fixation aux protéines plasmatiques [29]

Parvenus dans le sang, les principes actifs se fixeront de façon plus ou moins importante sur les protéines du sang et plus particulièrement les albumines. Etant donné que seule la fraction libre est capable de diffuser et de développer ses actions, on comprend que toute modification dans la fixation pourra entraîner des variations dans les effets pharmacologiques, thérapeutiques et toxiques.

Le site de fixation sur les albumines des acides faibles est commun à la plupart des principes actifs, d'où l'occurrence d'interactions. L'exemple classique est celui d'un anticoagulant, la warfarine, fortement lié aux protéines du sang et dont la concentration de la fraction libre est faible. Tout déplacement (un autre médicament « occupe la place » sur les protéines), même minime, augmentera de façon considérable la concentration en principe actif libre et de ce fait conduira à des accidents hémorragiques.

Le degré de fixation peut varier selon les espèces (figure 27).

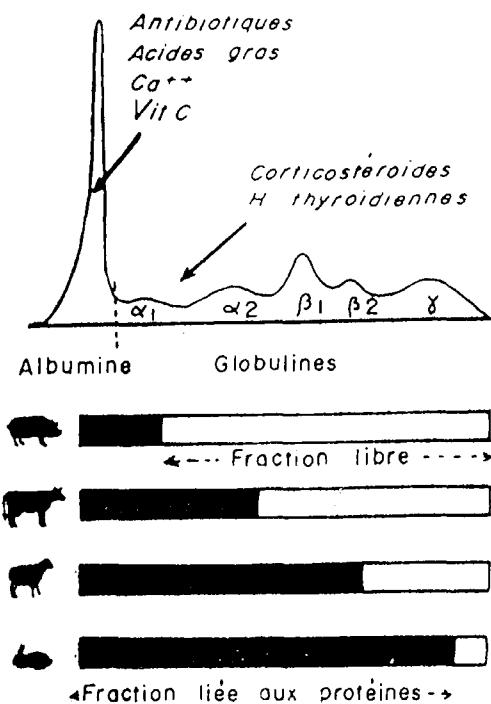


Figure 27 : Liaisons protéiques plasmatiques [29]

Les antibiotiques sont liés à la sérum albumine, la thyroxine et les corticoïdes aux α -2-globulines. Le degré de fixation relative peut varier selon les espèces. Il est faible chez le porc mais élevé chez le lapin pour la pilocarpine. Celle-ci, légèrement sialagogue chez le lapin à la dose de 1 mg/kg, sera franchement excito-scrétoire voire vomitive chez le porc puisque dans la fraction libre sera 3 à 5 fois plus importante.

3-3. Distribution dans l'organisme [29],[46]

Le médicament se distribue à partir du sang dans tout l'organisme. L'importance de la diffusion dans les tissus est variable selon les médicaments, en fonction de leurs propriétés physico-chimiques.

Chez les ruminants, le phénomène de trappage ionique intervient lors de la distribution des médicaments. En effet, le pH du contenu du réticulo-rumen est, en raison de la production des acides gras, inférieur au pH du sang. De ce fait, le rumen joue le rôle d'une vaste cellule où s'accumuleront tous les médicaments se présentant comme des bases faibles.

En finalité, le pH du rumen étant plus basique que celui de l'estomac d'un monogastrique (6,6 contre 1 à 3), cela veut dire que la base faible passe plus rapidement dans le sang après métabolisation et fuite hors de l'excipient.

3-4. Activité thérapeutique

L'activité d'un médicament est très diversifiée en médecine vétérinaire du fait des multiples espèces animales. Les différences d'espèces vont de la simple variation de la durée d'action à l'obtention d'effets opposés.

La connaissance des différences d'activité selon les espèces a été évoquée dès 1898 avec beaucoup de précisions par GUINARD [11]. Dans sa thèse de Doctorat en Médecine intitulée « Etude expérimentale de pharmacodynamie comparée sur la morphine et l'apomorphine », l'auteur présente un tableau synoptique des « espèces narcotisées » (chien, lapin, cobaye, rat blanc, souris) et des espèces « excitées » (cheval, âne, bœuf, chat, mouton, porc, chèvre) par la morphine.

3-5. Elimination des médicaments

L'organisme n'est pas à même, dans la majorité des cas, d'assimiler le principe actif d'un médicament et de l'incorporer dans une séquence métabolique. Il s'efforce donc de le rejeter en lui faisant subir des transformations à l'aide de systèmes enzymatiques.

Ces réactions comprennent des réactions de dégradation (oxydation, réduction, hydrolyse) aboutissant à des métabolites plus solubles et donc plus aisément éliminés, et de réactions de conjugaison (avec le glycocolle, l'acide glucuronique...). Celles-ci portent sur le principe actif ou sur les métabolites primaires, de sorte que l'élimination d'un médicament concerne le principe actif et de nombreux métabolites (près d'une trentaine dans le cas de la chlorpromazine). De surcroît, la nature des produits éliminés pourra varier selon les espèces animales.

Exemple : l'élimination de l'aspirine, hydroxylée en acide salicylique, s'effectue après oxydation chez le lapin, mais après conjugaison chez le chien et le chat (voir figure 28).

L'élimination peut se réaliser via la voie rénale, la voie digestive ou la voie mammaire. Il est intéressant de noter que l'on retrouve encore à ce stade des différences inter-spécifiques.

Par voie digestive, les substances éliminées par la bile peuvent être en partie résorbées avec les sels biliaires en zone iléale (c'est le « cycle entéro-hépatique »). De ce fait, et dans la mesure où elles ne sont pas dégradées par la flore digestive jéjunale, elles ne disparaîtront que très lentement de l'organisme. C'est le cas d'un anti-inflammatoire, l'indométhacine, qui subit un relargage entéro-hépatique chez le chien mais non chez le lapin, ce qui explique sa différence de toxicité [29].

Des métabolites actifs éliminés par la bile peuvent être scindés par la flore digestive en dérivés inactifs. Inversement, des glucurono-conjugués inactifs comme ceux de la morphine peuvent être scindés le long du jéjunum : la morphine ainsi libérée étant alors absorbée en zone iléale et entraînent les effets caractéristiques d'une faible dose, qui sont chez le cheval l'excitation nerveuse. Effectivement, de 6 à 7 h après l'administration d'une dose analgésique destinée à calmer un cheval, celui-ci présentera une crise d'excitation [29].

Le paracétamol est relativement bien toléré chez le chien, bien qu'il soit peu employé. En revanche, il est très toxique chez le chat, espèce chez lequel il est métabolisé en dérivés méthémoglobinisants. Un comprimé à 500 mg peut ainsi suffire à tuer un chat [20].

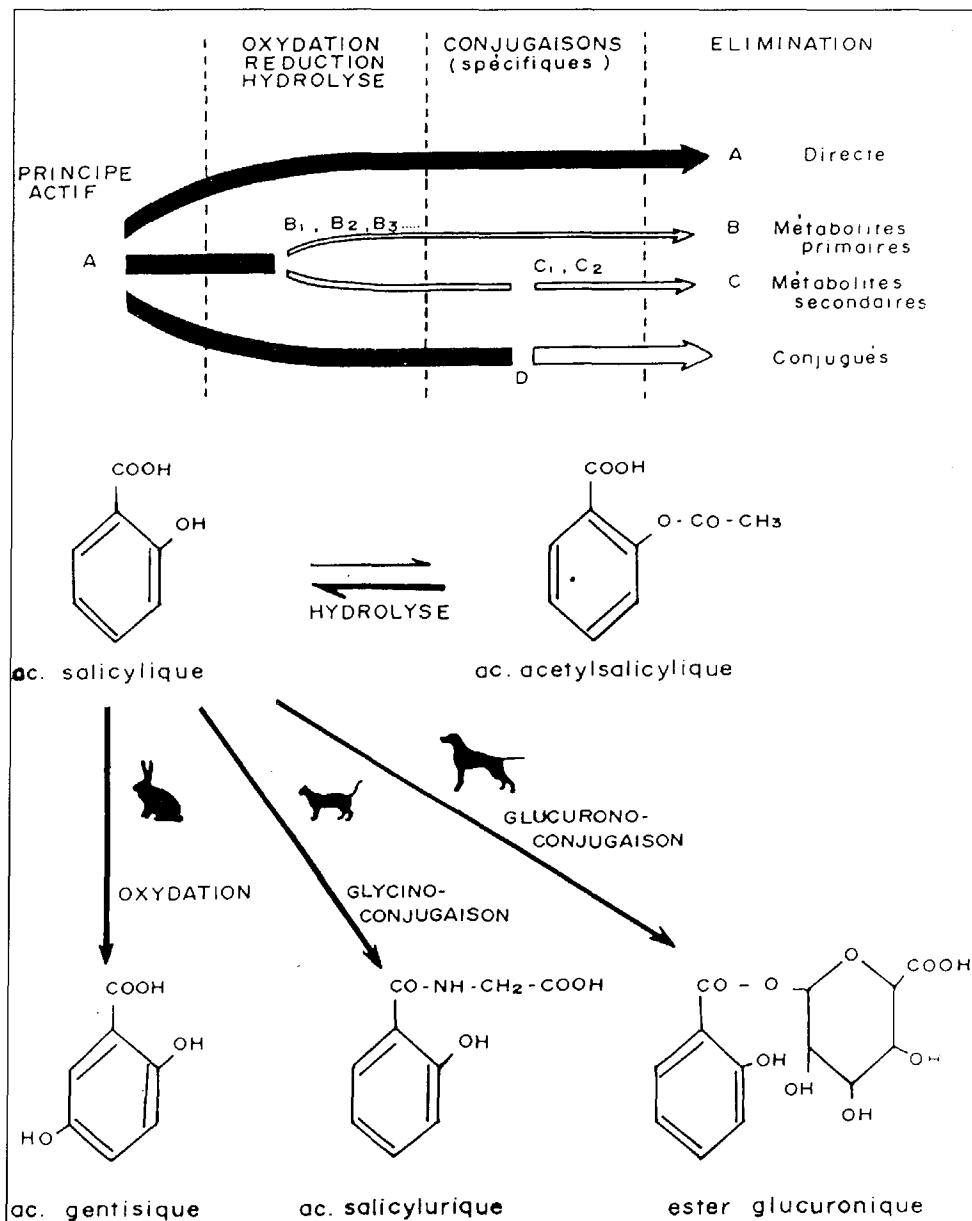


Figure 28: Elimination des médicaments. Exemple de l'élimination de l'aspirine chez le lapin, le chat et le chien [29]

L'élimination, qui peut être directe (A), concerne le plus souvent des métabolites primaires (B), des dérivés conjugués (C et D). L'acide salicylique est éliminé après oxydation chez le lapin et après conjugaison chez le chien et le chat.

4- Conséquences des variations inter-spécifiques

4-1. Impossibilité d'extrapolation

Les différences qui existent entre l'homme et les animaux, ainsi qu'entre les différentes espèces animales, du point de vue de la physiologie et du métabolisme, impliquent la possibilité de variations considérables dans la manière dont ces espèces réagiront aux produits.

Voici quelques exemples qui illustrent à quel point ces variations sont considérables [39] :

- La pénicilline tue les cochons d'Inde mais pas les souris ;
- la strychnine est sans danger pour les singes et les cochons d'Inde, mais tue les humains ;
- une dose d'opium mortelle pour un humain est sans danger pour un chien et un poulet ;
- l'arsenic, poison mortel pour les humains, est sans danger pour les moutons ;
- la morphine calme et anesthésie l'humain, surexcite le chat, alors que les chiens supportent des doses jusqu'à 20 fois supérieures à celles qui sont supportées par l'homme ;
- la digitaline, qui traite les cardiopathies humaines, augmente la pression artérielle chez les chiens, mais la fait descendre chez les hommes.

On comprend donc bien que ni le pharmacien ni le vétérinaire ne peuvent prétendre prévoir l'effet d'une molécule, connue chez l'homme, sur une autre espèce.

C'est pourquoi l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament (AMM), obligatoire pour tout médicament vétérinaire tout comme pour les médicaments humains, doit comporter la spécification de l'espèce concernée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) [9].

4-2. La cascade de prescription [24],[25]

L'article L. 5143-4 du Code de la Santé Publique prend en compte les spécificités inter-espèces en définissant un ordre de réflexion dans le choix de prescription d'un médicament à un animal par un vétérinaire. Il s'agit de la « cascade de prescription » (c'est l'ordonnance N° 2001-313 du 11 avril qui a ,en son article 12 modifiant l'article L. 5143-4, instauré le principe dit de la «cascade »).

Le vétérinaire doit prescrire en priorité un médicament vétérinaire autorisé pour l'animal de l'espèce considérée et pour l'indication thérapeutique visée ou un aliment médicamenteux fabriqué à partir d'un prémélange médicamenteux autorisé répondant aux mêmes conditions.

Dans le cas où aucun médicament vétérinaire approprié bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché, d'une autorisation temporaire d'utilisation ou d'un enregistrement n'est disponible, le vétérinaire peut prescrire les médicaments suivants :

1° Un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce dans la même indication thérapeutique, ou pour des animaux de la même espèce dans un indication thérapeutique différente ou un aliment médicamenteux fabriqué à partir d'un prémélange médicamenteux autorisé répondant aux mêmes conditions ;

2° Si le médicament mentionné au 1° n'existe pas, un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce dans une indication thérapeutique différente ou un aliment médicamenteux fabriqué à partir d'un prémélange médicamenteux autorisé répondant aux mêmes conditions ;

3° Si les médicaments mentionnés aux 1° et 2° n'existent pas, un médicament autorisé pour l'usage humain ;

4° A défaut des médicaments mentionnés aux 1°, 2° 3° et 4°, une préparation magistrale vétérinaire.

Les médicaments mentionnés aux 1°, 2°, 3° et 4° ci-dessus sont administrés soit par le vétérinaire soit, sous la responsabilité personnelle de ce dernier, par le détenteur des animaux, dans le respect de la prescription du vétérinaire.

Le pharmacien d'officine doit être très prudent dans la délivrance d'un médicament vétérinaire en l'absence de prescription d'un vétérinaire praticien. Il ne saurait en aucun cas substituer une spécialité à usage humain en lieu et place d'un médicament à usage vétérinaire. En outre il doit s'entourer des plus grandes garanties s'il décide (de son propre chef) de donner une spécialité réservée normalement à une autre espèce animale [13].

Lors d'une réunion organisée le 25 avril 2001, des représentants du Conseil supérieur de l'Ordre des vétérinaires et des syndicats de vétérinaires ont fait part des difficultés d'interprétation de l'article L. 5143-4 en particulier au regard du principe de la liberté de prescription, et ont, par ailleurs, appelé l'attention sur la faiblesse de l'arsenal thérapeutique approprié dont disposent actuellement les vétérinaires prescripteurs, cette faiblesse ayant en outre tendance à s'accentuer.

4-3. Expérimentation animale - le problème des différences entre les espèces

Une des grandes faiblesses du développement du médicament vétérinaire est qu'en raison des différences qui existent entre les espèces, les résultats obtenus sur une espèce animale peuvent être inapplicables à une autre espèce. Un médicament vétérinaire aura une AMM pour une espèce donnée si et seulement si le médicament a été testé chez cette espèce précise [9]. Il est impossible par exemple d'« extrapoler » l'efficacité, la tolérance et la posologie d'un médicament entre plusieurs espèces. Ceci contribue au manque de disponibilité actuelle du médicament vétérinaire (voir 3^{ème} partie, 1-2.).

Il est intéressant d'ajouter que ce phénomène pose aussi problème dès lors que l'on utilise l'animal pour tester des thérapeutiques ultérieurement destinées aux humains.

Dans le développement de nouvelles thérapies, on se trouve constamment confronté à des variations de résultats des tests, de diffusion, de métabolisme et d'élimination d'une espèce à une autre.

Ainsi, par exemple,

- Les tentatives de développer un modèle animal, chien ou chat, pour le traitement des maladies paralysantes chez l'homme, n'ont pas abouti. La scopolamine, qui est probablement à ce jour le meilleur des remèdes simples contre les maladies paralysantes chez les humains, n'a pas d'effet sur le chien, et chez le chat on n'a encore rien pu conclure de manière sûre [9].

- Le principal médicament que l'on connaît pour traiter le SIDA, l'AZT, est métabolisé bien plus lentement dans les cellules hépatiques du rat et du chien que dans celles des singes et de l'être humain .On observe des différences significatives entre le rat, le chien et le singe en ce qui concerne les taux de clairance du flux sanguin et la bio-disponibilité d'un éventuel produit anti-SIDA appelé indinavir. Par ailleurs, il existe de nettes différences entre les sexes au niveau de la clairance de l'indinavir chez le rat et chez le chien, mais pas chez les singes. Ces résultats contradictoires que l'on obtient sur des espèces animales différentes rendent difficile la prédiction de l'effet d'un produit chez l'être humain [9].

5- Particularités liées à la destination de l'animal.

Notion de temps d'attente

Ce chapitre concerne les animaux destinés à la consommation humaine [31],[12]

Chaque fois qu'un médicament vétérinaire est administré, il existe un risque de présence de résidus [10] dans les denrées d'origine animale (viande, foie, reins, lait, œufs) qui seront livrés à la consommation [1]. Si ces résidus sont dangereux, un temps d'attente, c'est-à-dire un délai entre la dernière administration du médicament et la récolte de ces denrées (abattage des animaux pour la viande et les abats, traite ou collecte des œufs) pour la consommation humaine, doit être impérativement respecté.

La fixation des temps d'attente suppose d'évaluer la probabilité de survenue d'effets indésirables pour le consommateur après ingestion de résidus dans les aliments. Ce risque dépend d'une part de la toxicité propre du principe actif et/ou de ses produits de dégradation dans l'organisme d'autre part du niveau de présence de ces résidus dans les denrées.

Le danger du principe actif et de ses métabolites s'évalue habituellement par des études de toxicité sur animal de laboratoire. Le but est d'apprécier les modifications des paramètres biologiques les plus sensibles et ainsi de déterminer la plus faible dose susceptible de produire un effet néfaste.

5-1. Dose sans effet [27]

Cette évaluation repose sur des épreuves par administration répétée par voie orale dont le but est de révéler les modifications des paramètres biologiques les plus sensibles, et conduit à définir la Dose Sans Effet (DSE), dénommée par les anglo-saxons « No Effect Level » (NOEL), c'est-à-dire la plus forte dose ingérée régulièrement et à long terme qui ne produit aucun effet décelable chez l'animal d'expérience. Il faut ensuite extrapolier à l'homme ces résultats obtenus chez l'animal. La difficulté consiste à prendre des facteurs de sécurité.

5-2. Dose journalière acceptable [27]

A partir de la dose sans effet, on détermine une Dose Journalière Acceptable (DJA) pour l'homme en divisant la dose sans effet par un facteur de sécurité arbitraire de 100 (un premier facteur de 10 en supposant que l'homme est 10 fois plus sensible que l'espèce animale la plus sensible testée, multiplié par un second facteur de 10 pour tenir compte des différences de sensibilité entre individus) à 1000, selon la nature des effets expérimentaux observés. Cette dose journalière acceptable exprimée en mg/kg par jour représente la quantité totale de substance que l'homme peut ingérer chaque jour pendant toute sa vie sans qu'il en résulte d'inconvénients pour sa santé. Elle correspond donc au centième ou au millième de la dose sans effet toxique chez l'animal.

5-3. Limite maximale résiduelle [23],[27],[34]

Les niveaux de consommation habituels d'aliments par catégorie sont connus et permettent d'évaluer les risques d'exposition. Des normes de consommation ont été établies pour chaque vecteur alimentaire en prenant une marge de sécurité importante pour tenir compte des différences d'habitudes alimentaires. Ces normes journalières sont de 300 grammes pour les muscles, 100 grammes pour le foie, 50 grammes pour les reins, 1,5 litre pour le lait, et 100 grammes pour les œufs.

Connaissant la part de telle ou telle catégorie d'aliment dans la ration alimentaire quotidienne et la dose journalière acceptable, il est possible de calculer les quantités maximales de résidus que le consommateur peut ingérer quotidiennement sans risque pour chaque catégorie d'aliment. Le produit de la dose journalière admissible multipliée par le poids moyen d'un individu fixé arbitrairement à 60 kg donne la quantité totale de résidus tolérée chaque jour.

Une répartition raisonnée de cette quantité globale dans chaque vecteur alimentaire permet de définir les quantités résiduelles maximales qui peuvent être apportées sans risque par chaque vecteur alimentaire chaque jour au consommateur. Selon la quantité d'aliment ingérée habituellement, on peut tolérer la présence de résidus à des taux variables. On tolère par

exemple des quantités résiduelles plus élevées dans un aliment peu consommé (reins), que dans des aliments de grande consommation (muscles).

Le rapport de quantité maximale de résidus autorisée dans un vecteur alimentaire par la quantité moyenne de ce type d'aliment ingéré quotidiennement correspond précisément à la limite maximale de résidus (LMR) , encore appelée tolérance, c'est-à-dire la concentration maximale de résidus tolérée dans les aliments. Elle s'exprime en ppm (partie par million), c'est-à-dire en microgrammes de résidu par kilogramme d'aliment. Ces normes placent le consommateur à l'abri de tout risque. La fixation de ces teneurs n'a d'autre but que de veiller à ce que l'ingestion globale du contaminant par consommation de l'ensemble des denrées alimentaires reste compatible avec les exigences de la santé publique. Ces limites maximales de résidus sont fixées au niveau de l'Union Européenne [3],[9]. Cette fixation des LMR est obligatoire pour tous les principes actifs qui entrent dans des médicaments administrés aux animaux de production. Elle signifie que le potentiel toxique du médicament est parfaitement connu et que le consommateur n'encourt aucun risque si le temps d'attente est respecté et donc si les LMR ne sont pas dépassées.

La sanction prévue lors de contrôles en cas de découverte de résidus à des teneurs supérieures aux LMR est la saisie automatique des denrées alimentaires et la possibilité de poursuites pénales.

5-4. La détermination du temps d'attente [19],[27]

Le temps d'attente exige des études pharmacocinétiques. Il est défini par le laboratoire puis validé par l'administration.

La détermination du temps d'attente résulte de la comparaison des concentrations résiduelles présentes dans l'organisme aux limites maximales de résidus. Cela exige des études pharmacocinétiques. Elles ont pour but de déterminer l'évolution dans le temps du principe actif et de ses métabolites dans les principaux tissus. Le temps d'attente correspond au moment après la dernière administration où les concentrations résiduelles deviennent inférieures aux limites maximales définies pour chaque aliment (figure 29).

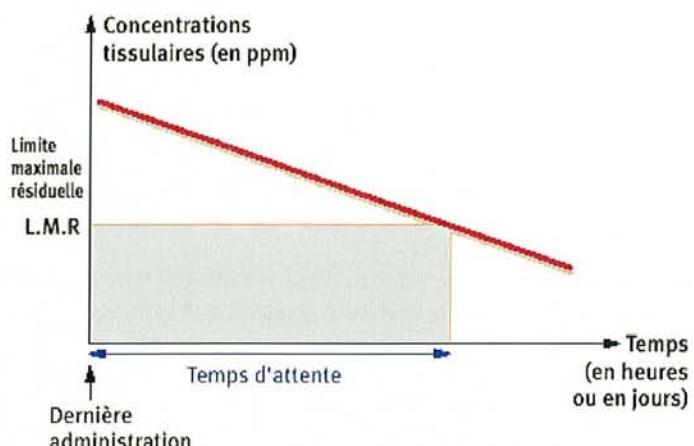


Figure 29 : Détermination du temps d'attente : la résultante d'études pharmacocinétiques [29]

Ce temps d'attente est défini par le laboratoire et validé par l'administration pour des indications précises et pour un protocole thérapeutique (dose, durée d'administration).

L'allongement du traitement n'est pas, en règle générale, de nature à allonger le temps d'attente.

En revanche, l'augmentation des doses allonge le temps d'attente parce que les concentrations de principes actifs sont plus élevées dans l'organisme. Mais il n'est pas possible de dire de combien sans connaître la vitesse d'élimination des résidus. Un doublement de la dose peut ainsi entraîner un allongement de 50 % du temps d'attente.

Par ailleurs, il arrive que le temps d'attente soit nul. Cela signifie que les denrées alimentaires issues de l'animal traité ne contiennent pas de résidus dangereux et peuvent être immédiatement livrées à la consommation humaine.

Mais en pratique, comment expliquer au consommateur que des denrées alimentaires collectées, telles que du lait, proviennent d'animaux malades ou en cours de traitement?

C'est pourquoi l'administration par précaution recommande de considérer que le temps d'attente nul doit être appliqué après la dernière administration du traitement et non en cours de traitement.

Enfin, il arrive que des médicaments aient fait l'objet d'une fixation de LMR dans la viande ou le lait, mais que l'administration prévoie une interdiction dans certaines productions, notamment chez la vache laitière. La principale raison est que les laboratoires, en raison du coût, n'ont pas réalisé les études complémentaires indispensables à la fixation du temps d'attente pour le lait. Le non respect de cette interdiction place l'utilisateur en situation de hors-la-loi.

Nous verrons dans la partie suivante quel a été l'impact de l'évolution de la réglementation des LMR.

TROISIEME PARTIE :

CIRCUIT DE DISTRIBUTION DU MEDICAMENT VETERINAIRE ET SECURISATIONS DE LA FILIERE

Le marché du médicament vétérinaire en France est estimé à 914 millions d'€ HT pour l'année 2004 (source AIEMV (Association Interprofessionnelle d'Etude du Médicament Vétérinaire - réalise des statistiques et des études sur les ventes de produits aux ayants droit - adhérents : laboratoires + distributeurs) [37]. Les quantités commercialisées (y compris les produits gratuits) dans le circuit des ayants droit du médicament vétérinaire sont déclarées à l'AIEMV, puis valorisées selon un tarif conventionnel. Les chiffres obtenus ne reflètent pas les chiffres d'affaires réels, mais ils fournissent néanmoins une très bonne indication des quantités consommées, des tendances et des évolutions du Marché France (Dom-Tom compris).

Le marché se répartit ainsi :

- Animaux de rente : 65%
- Animaux de compagnie : 31,5%
- Equins : 3,5%

Pour le propriétaire de l'animal tout comme pour le pharmacien d'officine, il ne peut y avoir de problème de distinction entre un médicament à usage humain et un médicament vétérinaire. En effet, sur tout conditionnement de médicament vétérinaire est inscrite la mention « usage vétérinaire » [9].

Le médicament vétérinaire est, tout comme le médicament humain, très réglementé, de son autorisation de mise sur le marché jusqu'à sa vente et même après, puisqu'il existe une obligation de pharmacovigilance.

1- Mise sur le marché d'un médicament vétérinaire

La réglementation du médicament vétérinaire est très voisine de celle du médicament humain [36], cependant, pour le médicament vétérinaire, des dispositions supplémentaires visant à sécuriser les denrées alimentaires d'origine animale et à protéger l'environnement ont été introduites.

Pour pouvoir commercialiser un médicament vétérinaire, comme pour commercialiser un médicament à usage humain, il est nécessaire d'obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Le demandeur doit utiliser une des trois procédures d'AMM, la procédure centralisée (européenne), la procédure de reconnaissance mutuelle ou la procédure nationale. Dans ce but, les laboratoires pharmaceutiques vétérinaires doivent déposer auprès des autorités compétentes un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché.

Ce dossier d'AMM fait l'objet d'une évaluation scientifique qui a pour but de vérifier la qualité, l'innocuité envers l'utilisateur, le consommateur, l'environnement, l'animal de destination et l'efficacité du médicament vétérinaire [9].

Dans le cas des médicaments vétérinaires destinés aux animaux producteurs de denrées alimentaires, l'inscription des principes actifs dans une des annexes du règlement LMR (Limite Maximale de Résidus) 2377/90 CEE est une condition préalable obligatoire, mais non suffisante pour obtenir une AMM. Les autorités compétentes fixent, lorsque cela s'avère nécessaire, un temps d'attente minimal que doit respecter le détenteur de l'animal traité [9].

La mise en place au plan communautaire du règlement LMR a ainsi constitué une étape majeure pour protéger la santé du consommateur de denrées d'origine animale.

1-1. Principales causes du manque de disponibilité des médicaments

La principale cause du manque de diversité des médicaments vétérinaires est probablement liée à l'étroitesse du marché des médicaments vétérinaires qui ne représente que 3 % du marché du médicament destiné à l'Homme. Le marché vétérinaire est de plus très fragmenté du fait de la multiplicité des espèces.

Il existe une certaine analogie entre le problème vétérinaire et celui du médicament pédiatrique pour lequel les prescriptions sont souvent réalisées en dehors du cadre de l'autorisation de mise sur le marché.

L'augmentation des exigences réglementaires et scientifiques dans le cadre de l'évaluation a aussi certainement contribué au déficit croissant des médicaments vétérinaires. La mise en place de la loi sur la pharmacie vétérinaire en 1975 a permis une amélioration de la qualité des médicaments vétérinaires alors sur le marché et a abouti à une sécurisation accrue de leur utilisation et en conséquence de la chaîne alimentaire. L'augmentation graduelle des exigences a conduit à une moralisation du marché qui s'est traduite par une diminution importante du nombre des médicaments vétérinaires autorisés (disparition de plus de la moitié des médicaments présents sur le marché en 1975). Cette diminution du nombre d'autorisations, qui n'a pas été compensée par des actions de développement nouvelles, illustre la réduction de l'arsenal thérapeutique. De plus, le développement de nouveaux médicaments reste limité et focalisé sur les espèces ou indications dont l'intérêt commercial est suffisant [44].

Ce phénomène a été accentué par la mise en place du règlement LMR.

Seules ont été défendues les substances qui présentaient un intérêt économique significatif pour les laboratoires pharmaceutiques, cela a abouti à la disparition de nombreux médicaments utilisés jusqu'alors en l'absence de LMR communautaire.

Ainsi, pour 96 substances pharmacologiquement actives, il n'y a pas eu d'inscription dans une des annexes du règlement. Les médicaments contenant ces substances actives ont donc été retirés du marché européen. De plus, lors de l'établissement des LMR, seules les espèces les plus importantes ont fait l'objet de travaux de la part des laboratoires pharmaceutiques.

L'application du règlement LMR a donc eu pour conséquence indirecte une réduction significative de l'arsenal thérapeutique disponible.

Le manque de disponibilité résulte donc, pour une grande part, du manque d'intérêt des entreprises pour des marchés étroits, conjugué à la pression des exigences réglementaires.

1-2. La situation actuelle [5],[44]

Le manque de médicaments concernent en premier lieu certaines espèces comme les abeilles, les caprins, les lapins, les animaux de compagnie autres que le chat et le chien...En fait, si l'on excepte les bovins, les porcins, les poulets de chair, les ovins, toutes les autres espèces animales peuvent être considérées comme espèces mineures. De plus, même au sein de ces espèces majeures, il est possible d'identifier des manques de médicaments pour certaines indications mineures.

Le règlement « LMR » ne prévoit pas explicitement qu'une LMR soit fixée pour chaque espèce cible, cependant l'interprétation européenne qui en a été faite a conduit à adopter des LMR par espèce et par denrée alimentaire. La mise en oeuvre de ce règlement a conduit, en l'absence de LMR pour de nombreuses molécules, à la disparition ou à la restriction d'usage de nombreux médicaments existants et à la limitation du nombre de nouvelles autorisations (aux fins de protection de la santé publique).

Par ailleurs, les vétérinaires ont aujourd'hui la possibilité d'utiliser les médicaments hors AMM dans des conditions définies par l'article L5143-4 du Code de la Santé Publique (la cascade). Cependant, ces dispositions ne constituent en aucun cas une solution à long terme à la problématique de la disponibilité des médicaments vétérinaires, de plus, elles font peser toute la responsabilité sur le vétérinaire en particulier vis à vis des assurances.

Au plan communautaire, différentes actions ont été menées. Le Comité des Médicaments Vétérinaires (CVMP) a adopté dès 1997 une ligne directrice prévoyant l'extrapolation des LMR d'une espèce majeure aux espèces mineures d'une même classe d'animaux. Des propositions limitées d'extrapolations des LMR ont été faites mais n'ont pas eu à l'heure

actuelle un impact suffisant. Récemment, le CVMP a proposé un plan d'action stratégique pour les futures actions en matière de disponibilité des médicaments vétérinaires.

Enfin, la réglementation pharmaceutique vétérinaire est en cours de révision et un certain nombre de mesures sont envisagées comme par exemple la prolongation de la période de protection des médicaments, la possibilité d'administrer à des chevaux destinés à la consommation humaine certains médicaments vétérinaires dont le principe actif ne dispose pas de LMR ...

2- Les personnes habilitées à vendre des médicaments vétérinaires

En vertu de l'article L. 5142-4 du Code de la Santé Publique (CSP), les établissements industriels de fabrication, d'importation, d'exportation et de distribution en gros de médicaments vétérinaires, ne sont pas autorisés en principe à délivrer ces médicaments au public, sauf en ce qui concerne les aliments médicamenteux fournis aux groupements agréés ou aux éleveurs sur prescription d'un vétérinaire dans certaines conditions. La règle est donc l'interdiction pour les laboratoires pharmaceutiques vétérinaires de délivrer au détail des médicaments vétérinaires [24]. Cette délivrance est en effet réservée par le législateur à certaines catégories de personnes, essentiellement les vétérinaires et les pharmaciens d'officine ; il est coutume de parler alors de «plein exercice» de la pharmacie vétérinaire (2-1.). Toutefois, d'autres personnes peuvent, dans certaines conditions, délivrer au détail des médicaments vétérinaires. Il s'agit des «groupements agréés» (2-2.).

La délivrance des médicaments vétérinaires est assurée par les vétérinaires à 68%, par les pharmaciens à 9% et par les groupements de producteurs (animaux de production) à environ 23%.

Il n'y a pas eu de grandes évolutions de ces proportions ces dernières années (voir tableau IV), mais les vétérinaires redoutent toujours le développement de la filière vétérinaire à l'officine.

Les pharmaciens sont très impliqués dans la vente des antiparasitaires externes : 35 %, des vermifuges canins (20%) et équins (35%), et pour ruminants (11%), les AINS équins (17 %), les progestatifs canins et félines (18%) et les médicaments homéopathiques : 20 %. Les ventes des autres classes thérapeutiques par les pharmaciens sont inférieures à 10 %. [37].

Enfin, certains médicaments ont un régime dérogatoire puisqu'ils peuvent être vendus par les pharmaciens d'officine, les vétérinaires, les groupements agréés mais aussi par d'autres commerçants, tels les grandes surfaces par exemple. Ces médicaments sont certains produits

antiparasitaires à usage externe dont le régime de la vente a donné lieu à de nombreux rebondissements (2.3).

Tableau IV : Evolution des ventes de médicament vétérinaires en fonction des différents ayants-droits. [37]

	Vétérinaires libéraux	Pharmaciens	Groupements agréés
Etude JNB 1992	60%	10-15%	25-30%
SIMV 1994	73%	7%	20%
AIEMV 2000	66%	8.5%	25.5%
SIMV 2002	68%	8%	23%
SIMV 2003	71%	8%	21%

2-1. Le plein exercice de la pharmacie vétérinaire

Préparation extemporanée, vente ou délivrance au détail des médicaments vétérinaires sont regroupés en ce qu'il est d'usage d'appeler le plein exercice de la pharmacie vétérinaire, par opposition à l'exercice restreint qui caractérise les prérogatives des groupements agréés. Néanmoins, le monopole des pharmaciens d'officine et des vétérinaires connaît parfois certaines restrictions.

2-1-1. Le monopole des pharmaciens d'officine et des vétérinaires

Le fondement juridique du monopole des pharmaciens d'officine et des vétérinaires se trouve à l'article L. 5143-2 du Code de la Santé Publique.

S'agissant des vétérinaires, le plein exercice de la pharmacie vétérinaire leur est ouvert lorsqu'il s'agit d'animaux auxquels ils donnent personnellement des soins ou dont la surveillance sanitaire et les soins leur sont régulièrement confiés. Il leur est interdit de pouvoir tenir officine ouverte et ils doivent remplir les conditions exigées au chapitre I du titre IV du

livre IX du Code Rural qui fixe les obligations à remplir pour pouvoir exercer la médecine et la chirurgie des animaux [28].

De manière marginale, le plein exercice est également ouvert aux chefs des services de pharmacie et de toxicologie des écoles nationales vétérinaires pour le traitement des animaux admis en consultation ou hospitalisés à l'école.

S'agissant des pharmaciens d'officine, l'arrêté du 15 février 2002 fixant la liste des marchandises dont les pharmaciens peuvent faire le commerce dans leur officine, énonce, en son article 1^{er} 4^o: «Les médicaments vétérinaires, les produits à usage vétérinaire, les objets de pansement, les articles et les appareils de soins utilisés en médecine vétérinaire, ainsi que les produits, réactifs et appareils destinés au diagnostic médical ou à la mesure de toute caractéristique physique ou physiologique chez l'animal ». Certains se sont posé la question de savoir s'il peut exister des officines dont l'activité serait limitée à la préparation extemporanée et à la délivrance des seuls médicaments vétérinaires et en arrivent à la conclusion qu'une réponse négative doit être donnée [17].

A noter la condamnation d'un pharmacien par le tribunal correctionnel de Nancy, le 11 octobre 1996, pour exercice illégal de la médecine vétérinaire [28]. Ce pharmacien était poursuivi pour avoir exercé illégalement la médecine vétérinaire, ayant à titre habituel, alors qu'il n'en remplissait pas les conditions, donné des consultations, délivré des prescriptions, établi des diagnostics, pratiqué des soins préventifs ou curatifs ou des interventions de convenance et pour avoir délivré des médicaments vétérinaires relevant de la réglementation des substances véneneuses.

2-1.2. Les restrictions au plein exercice de la pharmacie vétérinaire [25],[28]

Le Code de la Santé Publique a prévu plusieurs hypothèses où le vétérinaire et le pharmacien d'officine ne sont pas libres de délivrer comme ils l'entendent des médicaments vétérinaires au détail. Certaines restrictions, voire interdictions limitent en effet l'exercice de leur activité.

Le vétérinaire est tenu d'émettre une ordonnance pour que soit délivrés, par lui-même ou par un pharmacien d'officine, des médicaments vétérinaires contenant des substances véneneuses, à l'exception des substances véneneuses à doses ou concentrations très faibles. L'exigence d'une ordonnance est également requise pour la délivrance des préparations

extemporanées et des aliments médicamenteux. S’agissant des aliments médicamenteux, l’ordonnance ne peut prescrire qu’un seul traitement d’une durée de trois mois maximum (article L. 5 143-5 alinéa 2) [23].

L’article L. 5 143-9 interdit aux vétérinaires et pharmaciens d’officine, ainsi qu’à toute autre personne, de solliciter des commandes de médicaments auprès du public par l’entremise de courtiers ou par tout autre moyen [28]. De même, il est interdit à toute personne, y compris aux pharmaciens d’officine, de vendre des médicaments vétérinaires à domicile. Seuls les vétérinaires, dans l’exercice de leurs fonctions, peuvent déroger à cette interdiction. Les vétérinaires et les pharmaciens, ainsi que toute autre personne, n’ont pas le droit de délivrer, à titre gratuit ou onéreux, des médicaments vétérinaires sur la voie publique, dans les foires, les marchés et les manifestations publiques.

Malgré ces restrictions, voire ces interdictions, au plein exercice de la pharmacie vétérinaire, les pharmaciens d’officine et les vétérinaires ont un monopole partagé s’agissant de la délivrance au détail des médicaments vétérinaires. Il est intéressant de remarquer que, contrairement à ce qui existe en médecine et en pharmacie humaine, une même personne, le vétérinaire en l’occurrence, joue le rôle de prescripteur et de dispensateur de médicaments. Ce monopole partagé a connu des dérogations par le passé, permettant aux maréchaux ferrants, aux pareurs bovins et aux colporteurs de se procurer auprès des établissements industriels, et sous certaines conditions seulement, des médicaments vétérinaires. Ces dérogations ont disparu aujourd’hui. Néanmoins, il en demeure une, que l’on appelle traditionnellement «exercice restreint», par opposition au plein exercice, et qui concerne certains groupements ayant reçu un agrément [28].

2-2. Les groupements agréés [25],[28]

Certains groupements peuvent, s’ils reçoivent un agrément ministériel, acquérir des médicaments vétérinaires auprès des établissements industriels afin de les vendre à leurs membres.

2-2.1. Définition des groupements agréés

Le législateur a permis à certains groupements, du fait de leur activité de pouvoir se procurer rapidement et aisément des médicaments vétérinaires et de pouvoir les rétrocéder à leurs membres, dérogeant ainsi au monopole des pharmaciens d'officine et des vétérinaires.

Ces groupements peuvent être de plusieurs types, définis par l'article L. 5143-6 du Code de la Santé Publique:

- les groupements reconnus de producteurs et les groupements professionnels agricoles dont l'action concourt à l'organisation de la production animale et qui justifient d'un encadrement technique et sanitaire suffisant et d'une activité économique réelle (coopératives agricoles par exemple) ;
- les groupements de défense sanitaire, c'est-à-dire des organismes officiels chargés de certains types de prophylaxies collectives.

Ces deux catégories de groupement peuvent acquérir directement des médicaments vétérinaires auprès des établissements de préparation, de vente en gros ou de distribution en gros puis les détenir et les délivrer à leurs membres à condition d'avoir obtenu au préalable un agrément.

2-2.2. Les médicaments vétérinaires autorisés et non autorisés aux groupements

En vertu de l'article L. 5143-6 du CSP, les groupements agréés ne peuvent acquérir, détenir et délivrer que des médicaments vétérinaires nécessaires à l'exercice exclusif de leur activité. Cela signifie que, par exemple, un groupement d'éleveurs de bovins ne pourrait se procurer et vendre à ses membres des médicaments destinés aux porcins. En principe, les groupements ne peuvent se procurer et délivrer des médicaments vétérinaires relevant du régime des substances véneneuses. Toutefois, cela leur est possible pour lesdits médicaments qui figurent sur une liste établie conjointement par les ministres chargés de l'Agriculture et de la Santé, après proposition de l'AFSSA [28]. Mais, que les médicaments dont a besoin le groupement relèvent ou non de la réglementation des substances véneneuses, il faut dans tous les cas qu'ils soient destinés à la mise en oeuvre du programme sanitaire d'élevage. L'article L. 5 143- 6 énonce que ces médicaments doivent être délivrés sur présentation d'une

ordonnance du vétérinaire du groupement. Il est fait référence au vétérinaire qui assure la surveillance effective de l'exécution du programme sanitaire d'élevage et non de celui qui surveille l'acquisition, la détention et la délivrance des médicaments, bien qu'il s'agisse généralement de la même personne (sauf si c'est un pharmacien qui est responsable du contrôle de l'acquisition, la détention et la délivrance). La prescription revêt la forme d'une ordonnance détaillée et adaptée aux caractéristiques propres de chaque élevage membre du groupement

Aujourd'hui, le cas des groupements agréés de l'article L. 5 143-6 du CSP reste l'unique dérogation au principe du monopole partagé des vétérinaires et pharmaciens d'officine concernant la délivrance au détail des médicaments vétérinaires. Toutefois, pour certaines catégories de médicaments, ce monopole n'existe pas. Une hypothèse assez marginale concerne les aliments médicamenteux qui, depuis la loi «Sordel» du 31 décembre 1982 peuvent être fournis directement par les fabricants aux groupements agréés d'éleveurs et aux éleveurs à condition qu'une ordonnance soit établie par un vétérinaire. Mais, plus importante en pratique, est la polémique suscitée par la vente au détail de certains produits antiparasitaires à usage externe, polémique qui a connu de nombreux rebondissements ces temps derniers [28].

2-3. Le cas des produits antiparasitaires destinés au traitement externe des animaux de compagnie

Ce type de médicaments échappe traditionnellement au monopole des pharmaciens d'officine et des vétérinaires. Cette situation a récemment fait l'objet de vives discussions en raison d'accidents survenus lors de l'utilisation de ce genre de produits. Une ordonnance du 2 mai 2001 est venue préciser le régime juridique de ces médicaments antiparasitaires.

2-3.1. L'énoncé du problème

Le dernier alinéa de l'article L. 5 143-2, tel qu'il était écrit avant l'ordonnance du 2 mai 2001, avait été introduit dans le Code de la Santé Publique par la loi « Delaneau» du 6 juillet 1978.

Cette disposition prévoyait que le monopole des pharmaciens d'officine et des vétérinaires ne s'exerçait pas à l'égard de la détention en vue de leur cession aux utilisateurs, ni à la délivrance au détail, à titre gratuit ou onéreux, de produits antiparasitaires destinés au traitement externe des animaux de compagnie. Il était fait référence aux colliers, poudres et autres sprays destinés à lutter contre les puces et les tiques chez les chiens et chats. En revanche, au stade de la production, ce type de produits n'échappait pas aux règles de fabrication et de distribution en gros énoncées aux articles L. 5142-1 et suivants. Cela en réalité s'est avéré une lacune car les établissements pharmaceutiques de gros n'entendaient nullement assurer la distribution de ces antiparasitaires à des non-pharmacien ou non-vétérinaire, compte tenu des charges que cette diffusion leur eût imposé. C'est pourquoi le ministère a décidé de faire preuve de tolérance et, devant les problèmes posés aux répartiteurs pharmaceutiques, d'admettre la vente directe des fabricants aux commerçants désireux de distribuer de tels produits et articles. C'est ainsi que ces médicaments vétérinaires se sont retrouvés en vente, certes dans les cabinets vétérinaires et les officines de pharmaciens, mais aussi dans des magasins tels que les grandes surfaces et les animaleries [28].

Mais certains incidents dus à des effets indésirables survenus, tant chez l'animal que chez l'homme, lors de l'utilisation de ces produits, ont remis en cause le bien fondé de cette dérogation. Les vétérinaires et pharmaciens sont montés au créneau pour revendiquer la suppression de cette dérogation, prétextant de son inadéquation avec les directives européennes relatives à la pharmacovigilance des médicaments vétérinaires. Dans l'autre camp, le lobbying de certains réseaux de distribution et les organisations syndicales de certaines professions ayant trait aux animaux de compagnie militaient en faveur du maintien de cette dérogation [28].

2-3.2. Le droit positif actuel: l'ordonnance n° 2001-378 du 2 mai 2001

Le gouvernement et le Parlement, par voie d'ordonnance, sont venus trancher ce conflit, à la fois pour tenir compte des revendications de chaque camp, mais aussi pour prendre en considération les dernières directives européennes relatives aux médicaments vétérinaires. Les effets indésirables, parfois graves, qui sont survenus à l'occasion de l'utilisation de produits antiparasitaires à usage externe (effets indésirables ayant parfois conduit à la suspension de l'AMM des produits concernés) ont amené les pouvoirs publics à rendre plus strict le régime de la vente au détail de ces médicaments afin d'en permettre le

suivi au titre de la pharmacovigilance. C'est ainsi qu'au Journal Officiel du 3 mai 2001 a été publiée l'ordonnance n° 2001-378, adoptée la veille, qui ne supprime nullement la dérogation au monopole des pharmaciens et vétérinaires mais ne la laisse pas en l'état non plus. En effet, cette ordonnance est venue compléter le dernier alinéa de l'article L. 5143-2 pour écarter du champ d'application de la dérogation deux types de médicaments antiparasitaires. Dorénavant, la dérogation s'applique pour les produits antiparasitaires destinés au traitement externe des animaux de compagnie, à l'exception de ceux qui sont soumis à prescription obligatoire d'un vétérinaire en application de l'article L. 5 143-5 (substances à risque) et ceux dont l'AMM indique qu'ils ne sont pas à appliquer en l'état sur l'animal.

Cette ordonnance apparaît comme un compromis entre le point de vue des pharmaciens et des vétérinaires d'une part, et celui des grandes surfaces et des animaleries d'autre part, ayant en outre le mérite de ne satisfaire pleinement aucun des deux camps.

M. Pierre Crouchet, vice-président de l'Association de pharmacie rurale, explique que les médicaments listés continueront d'échapper aux pharmaciens au profit des vétérinaires et que ceux qui nécessitent une manipulation seront probablement modifiés pour pouvoir rester dans les grandes surfaces [28]. De son côté, le député M. Gautier Gaudinot, parlant au nom des professionnels canins et félin, a interpellé le ministre délégué à la Santé sur cette question. La réponse du ministre a été publiée au Journal officiel de l'Assemblée nationale du 23 juillet 2001. Le ministre explique dans sa réponse que la restriction à la dérogation, apportée par l'ordonnance du 2 mai 2001, a été rendue nécessaire par l'évolution chimique et galénique des produits à prescription obligatoire ou nécessitant une manipulation qui a été très importante ces dernières années et leurs formes actuelles sont susceptibles de provoquer des effets indésirables graves chez l'animal et chez l'homme. C'est pourquoi il s'est avéré nécessaire pour ces produits de réserver leur distribution au détail aux pharmaciens et vétérinaires qui sont les mieux à même de garantir l'efficacité du système de pharmacovigilance vétérinaire.

Le reste des traitements antiparasitaires externes, soit leur grande majorité, voit la dérogation au monopole de vente des pharmaciens et des vétérinaires maintenue.

Le conflit relatif aux médicaments antiparasitaires externes est parfaitement représentatif de l'importance économique que représente ce secteur pour les industriels de la pharmacie vétérinaire et les professionnels de la santé animale. Chez Merial par exemple, c'est la gamme numéro 1, chez Bayer/Pharma c'est un tiers de la gamme animaux de compagnie. Il ne

faudrait pas perdre des yeux que c'est la santé publique qui est en jeu, tant la santé des animaux que celles des humains, et l'apport financier que peut procurer le commerce en gros et la vente au détail de certains médicaments vétérinaires ne doit pas échapper cette finalité. L'utilisateur final du produit est en droit d'exiger un médicament efficace et parfaitement sain, qui corresponde au meilleur traitement possible pour son animal malade. Le régime de la vente au détail des médicaments vétérinaires a précisément pour but d'offrir une telle garantie [28].

3- Le régime juridique de la vente au détail de médicaments vétérinaires

Pour qu'un vétérinaire ou un pharmacien d'officine puisse vendre au détail des médicaments vétérinaires, il faut au préalable que lui-même les ait acquis auprès d'un distributeur en gros. Or, dans ce domaine, le Code de la Santé Publique a posé une règle en matière de droit de la concurrence afin de mettre fin à certaines pratiques qui avaient cours auparavant (3-1.). Une fois que les médicaments sont en sa possession, le vétérinaire ou le pharmacien pourra les délivrer au public. Le principe est que ces médicaments peuvent être délivrés sans prescription, mais, pour les médicaments vétérinaires contenant certaines substances, une prescription vétérinaire est alors indispensable (3-2.). Ces substances sont nombreuses et le CSP en réglemente le régime juridique (3-3.) afin que la délivrance des médicaments vétérinaires les contenant ne soit pas détournée de sa finalité thérapeutique qui pourrait conduire à un mésusage desdits médicaments.

3-1. Pratiques concurrentielles

Pendant longtemps des taux de marque ont été fixés pour les grossistes et détaillants s'agissant des spécialités pharmaceutiques vétérinaires. Une libération des prix est intervenue suite à l'arrêté n° 86-34/A du 24 juillet 1986. Aucune réglementation des prix n'est intervenue depuis l'ordonnance du 1 décembre 1986 relative à la liberté des prix et de la concurrence. Le taux de TVA applicable aux médicaments vétérinaires est de 19,60 %. Mais, s'agissant des aliments médicamenteux, la TVA est de 5,50 % sur la fraction aliment et de 19,60 % sur la fraction médicament [28].

Par le passé, certaines pratiques anti-concurrentielles de la distribution en gros des médicaments vétérinaires ont été censurées au plan de la réglementation économique (ordonnance n° 45-1483 du 30 juin 1945 à l'époque). En effet, certains grossistes-répartiteurs pratiquaient des tarifications discriminatoires à l'égard des pharmaciens d'officine. Certains

grossistes refusaient même purement et simplement de vendre des médicaments vétérinaires aux pharmaciens, réservant cette vente aux seuls vétérinaires [28].

Aujourd’hui, le Code de la Santé Publique condamne expressément ce genre de pratiques puisque l’article L. 5141-14 dispose : « Toute exclusivité de vente de médicaments vétérinaires au bénéfice d’une ou plusieurs catégories de revendeurs est interdite. ». Une violation de cette règle entraînerait des poursuites pénales et une éventuelle condamnation sur la base de l’article L. 5441-7 [24].

Néanmoins, en pratique, il est courant que certains distributeurs en gros privilégient soit le circuit des vétérinaires, soit celui des pharmaciens pour vendre en gros leurs médicaments vétérinaires. Quoi qu’il en soit, que les médicaments soient en vente au cabinet du vétérinaire ou à l’officine du pharmacien, le régime de la délivrance au détail est le même dans les deux cas [28].

3-2. Les règles relatives à la délivrance au détail des médicaments vétérinaires, concernant le pharmacien [25],[26],[28]

La législation en vigueur visant la délivrance de médicaments relève de dispositions conçues initialement surtout pour la pharmacie humaine ; certaines règles étaient de ce fait mal adaptées à la médecine vétérinaire et à ses conditions d’exercice. Un certain nombre de dérogations et de dispositions particulières, fondées sur les notions de sécurité alimentaire, ont été mises en place par la loi du 29 mai 1975 sur la pharmacie vétérinaire pour l’adapter et la rendre plus facilement applicable par les vétérinaires, donc plus efficace.

Le régime juridique de la vente au détail des médicaments vétérinaires est dominé par le principe de la vente sans prescription. Cela signifie que cette vente est libre et que chacun peut donc se les procurer, soit chez le vétérinaire, soit chez le pharmacien, en dehors de toute prescription.

Toutefois, comme en médecine humaine, ce principe connaît des exceptions et, pour certaines catégories de médicaments, une prescription émanant d'un vétérinaire sera indispensable pour que les médicaments concernés puissent être délivrés.

Ces médicaments contiennent des substances visées à l'article L. 5144-1 du CSP, et sont classés suivant différents alinéas de cet article :

- a) Matières virulentes et produits d'origine microbienne destinés au diagnostic, à la prévention et au traitement des maladies des animaux.
- b) Substances d'origine organique destinées aux mêmes fins à l'exception de celles qui ne renferment que des principes chimiquement connus.
- c) Oestrogènes.
- d) Substances vénéneuses.
- e) Produits susceptibles de demeurer à l'état de résidus toxiques ou dangereux dans les denrées alimentaires d'origine animale.
- f) Produits dont les effets sont susceptibles d'être à l'origine d'une contravention à la législation sur les fraudes.
- g) Produits susceptibles d'entraver le contrôle sanitaire des denrées provenant des animaux auxquels ils ont été administrés.

En pratique officinale, nous retiendrons que :

- Les substances citées aux alinéas c), e), f) et g) concernent les médicaments à temps d'attente, visés par les dispositions relatives aux résidus.
- Les substances citées à l'alinéa d) sont classées sur les listes I, II ainsi et stupéfiants. Les dispositions réglementaires concernant la rédaction puis l'exécution des ordonnances sont communes pour la liste I et II mais diffèrent pour les stupéfiants.

Nous pourrons reconnaître aisément le statut de toute spécialité vétérinaire en fonction de son étiquetage (voir tableau V).

Après avoir rappelé les bonnes pratiques d'enregistrement de l'exécution d'une ordonnance nous détaillerons les modalités particulières concernant les différentes catégories de médicaments vétérinaires.

DISTRIBUTION DU MEDICAMENT VETERINAIRE

Tableau V : Dispositions réglementaires visant la rédaction puis l'exécution des spécialités pharmaceutiques vétérinaires [25]

CATEGORIES DE MEDICAMENTS	ETIQUETAGE DES SPECIALITES	REDACTION DE L'ORDONNANCE (PRESCRIPTION)	EXECUTION DE L'ORDONNANCE (DELIVRANCE)	
			Mentions à porter sur l'ordonnance	Mentions à porter sur le médicament
Non visé par l'article L.5144.1 du CSP (non soumis à prescription)	Usage vétérinaire.	Facultative mais recommandée	Aucune	Aucune
Visé par l'article L.5144.1 du CSP	Usage vétérinaire. A ne délivrer que sur ordonnance	Obligatoire	Voir ci-dessous	Voir ci-dessous
a) et b)	Usage vétérinaire. A ne délivrer que sur ordonnance	Ordonnance simple	Aucune	Aucune
c) e) f) g)	Usage vétérinaire A ne délivrer que sur ordonnance devant être conservée pendant le temps d'attente du médicament	Ordonnance simple → ou ordonnance numérotée à duplicita →	- N° enregistrement - Identification de - L'exécutant - Idem sauf N°enregistrement	Aucune (sans objet)
d) liste I et II	Usage vétérinaire A ne délivrer que sur ordonnance Respecter les doses Prescrites + éventuellement Ne pas faire avaler.	ordonnance simple ou sécurisée → (1/10/2002)	- N° enregistrement - Identification de - L'exécutant - date d'exécution - quantité délivrée	
d) stupéfiants	Liseré rouge : liste I Liseré vert : liste II Liseré rouge : stup.	ordonnance numérotée à duplicita+ sécurisée → (1/10/2002)	- Date d'exécution - Quantité délivrée	- N° enregistrement - Timbre de l'exécutant - Posologie
		Ordonnance sécurisée	- N° enregistrement - identification de l'exécutant. - Date d'exécution - Quantité délivrée sur la copie et sur l'ordonnance.	

3-2.1. Principes généraux de bonnes pratiques ; enregistrement de l'exécution d'une ordonnance [17],[25],[26]

A) Support

L'enregistrement de l'exécution d'une ordonnance doit être réalisé sur un ordonnancier. L'ordonnancier traditionnel est un registre paginé où sont enregistrées diverses officinales de délivrance des médicaments ; il doit être côté et paraphé par le maire ou le commissaire de police de la commune et conservé pendant dix ans. Il en existe maintenant une version informatique mise à jour automatiquement par le progiciel du pharmacien lors de toute vente avec ordonnance.

B) Informations à enregistrer

Pour toute vente d'un médicament délivrable uniquement sur ordonnance doivent être enregistrés :

- la date d'exécution de l'ordonnance ;
- le numéro d'ordre d'exécution de l'ordonnance = n° d'enregistrement à l'ordonnancier, différent pour chaque médicament (c'est maintenant le progiciel du pharmacien qui enregistre automatiquement les numéros d'ordonnancier) ;
- le nom du prescripteur et son adresse pour les substances vénéneuses ;
- la forme pharmaceutique, le nom et la quantité du médicament délivré ainsi que les quantités délivrées;
- le nom et l'adresse du détenteur du, ou des, animaux.

En pratique, le pharmacien d'officine utilisant son progiciel tout comme pour la délivrance de médicaments humains, l'ordonnancier des médicaments vétérinaires sera commun à celui des spécialités humaines.

Les éditions de ces enregistrements par périodes maximales d'un mois sont conservés pendant une durée de dix et sont tenus à la disposition des autorités de contrôle pendant la durée prescrite.

On peut considérer que l'utilisation de l'ordonnancier est obligatoire pour l'enregistrement des préparations magistrales en général par référence aux conditions de l'exercice des pharmacies d'officine (article R. 5092 du Code de la Santé Publique) : « les pharmaciens

dovent inscrire les ordonnances prescrivant des médicaments magistraux sur un registre d'ordonnances ». En pratique on utilisera un ordonnancier « papier » (par opposition à l'ordonnancier tenu à jour par le progiciel) spécialement destiné aux préparations magistralles humaines et vétérinaires.

3-2.2. Règles particulières d'exécution des prescriptions de médicaments délivrés exclusivement sur ordonnance (visés à l'article L.5144-1 du CSP) [25]

A) Médicaments visés par les dispositions relatives aux listes I et II des substances vénéneuses

Il ne peut être délivré, en une seule fois, une quantité de médicaments ou produits correspondant à une durée de traitement supérieure à 4 semaines ou 1 mois, selon le conditionnement. La première délivrance de ces médicaments ne peut être effectuée que si l'ordonnance présentée a été rédigée depuis moins de 3 mois (article R. 5208) [24].

a. Mentions à porter sur l'ordonnance, par l'exécutant

L'exécutant doit indiquer sur l'ordonnance (ou le bon de commande pour professionnel) qu'elle a bien été exécutée, rendant ainsi impossible un renouvellement non prévu, en y portant les mentions suivantes (article R .5199) :

- le timbre de l'exécutant: nom (qualité) et adresse ;
- le numéro d'enregistrement d'exécution de l'ordonnance ;
- la date d'exécution ;
- les quantités délivrées.

Dans l'espace réservé sur le conditionnement extérieur de la spécialité ou disponible sur l'étiquette de la préparation extemporanée, doivent être mentionnées suivantes, au moment de la délivrance

- le timbre de l'exécutant (nom, qualité, adresse) ;
- le n° d'enregistrement d'exécution de l'ordonnance (n° de l'ordonnancier ou de l'ordonnance à duplicata) ;

- la posologie prescrite.

Dans le cas des spécialités, cet espace est blanc. Il est délimité par un filet de couleur rouge (liste I) ou verte (liste II), indépendamment de la voie d'administration.

Dans le cas d'une préparation extemporanée, cet espace figure sur l'étiquette qui est blanche pour les préparations administrées notamment par les voies orale, vaginale, parentérale et qui est rouge notamment pour la voie cutanée, indépendamment de l'inscription de la préparation en listes I ou II.

b. Renouvellement (d'exécution) des prescriptions

Les modalités du renouvellement des prescriptions sont fixées par les articles R. 5202 et R. 5208 du CSP qui précisent qu'il ne peut avoir lieu qu'après le délai déterminé résultant de la posologie et des quantités précédemment délivrées.

Les facilités et conditions de renouvellement diffèrent selon l'appartenance aux listes I ou II:

- liste I : renouvellement possible seulement si le prescripteur a porté la mention « Renouvellement autorisé n fois ou pour une durée de x jours ou y semaines » ;
- liste II: renouvellement autorisé après le délai déterminé par le mode d'emploi du médicament, sauf mention contraire expresse du prescripteur « Renouvellement interdit ».

Tout renouvellement fait l'objet d'un nouvel enregistrement (nouveau numéro d'ordonnancier).

Sur l'ordonnance, doivent être mentionnés la nouvelle date et le nouveau numéro d'enregistrement.

B) Médicaments visés par les dispositions relatives aux substances véneneuses - stupéfiants

Des substances et des spécialités humaines d'antalgiques d'intérêt vétérinaire sont classées comme stupéfiants ; mais il n'existe actuellement aucune spécialité vétérinaire classée comme tel [25]. Les exigences légales lors de l'exécution de l'ordonnance seront similaires à la délivrance à un humain.

L'ordonnance ne peut être servie dans sa totalité (ou pour la totalité de la fraction de traitement) que si elle est présentée dans les 24 h qui suivent sa rédaction (ou la fin de la fraction précédente), et seulement pour la durée restant à courir.

L'ordonnance doit être « sécurisée ».

Les spécifications de ces ordonnances protégées dites « sécurisées » ont été données par l'arrêté du 31 mars 1999. L'ordonnance ne peut être vierge, sa pré-impression, faite à l'encre bleue, comporte les aspects suivants :

- une personnalisation permettant l'identification nominative du professionnel de santé et donnant moyen, tel qu'un numéro de téléphone, de contacter ce professionnel ;
- deux carrés emboîtés de 1 cm et 1,3 cm de côté (composés par des inscriptions miniature « ordonnance sécurisée ») destinés à recevoir l'indication du nombre de médicaments prescrits ;
- le numéro destiné à l'identification de l'année d'impression de l'ordonnance, de l'opérateur ayant vendu l'ordonnance, de chaque commande d'ordonnance ;
- le papier sans azurant optique, blanc naturel, comporte un filigrane ombré figurant un caducée.

a. Enregistrement de l'exécution

L'exécution de l'ordonnance doit obligatoirement faire l'objet d'une transcription sur un ordonnancier spécifique ou d'un enregistrement permettant une édition spécifique (article R. 5198 du CSP).

Outre les mentions déjà indiquées pour les listes I et II, doivent être mentionnés sur le registre, le nom et l'adresse du porteur de l'ordonnance, s'il n'est pas le détenteur du ou des animaux destinataires du médicament mentionné sur l'ordonnance (extrapolation de l'article R. 5214) [24].

Une copie de chaque ordonnance exécutée comportant la prescription d'un ou plusieurs médicaments classés comme stupéfiants doit être conservée par l'exécutant pendant trois ans. Ces copies doivent être classées alphabétiquement par nom du prescripteur et chronologiquement, et présentées à toute réquisition des autorités de contrôle (article R. 5214).

Le pharmacien est astreint à tenir une comptabilité spéciale sur le registre des stupéfiants, qu'il doit conserver trois ans.

b. Mentions à porter sur l'ordonnance et sa copie par l'exécutant

Les mêmes mentions que celles indiquées pour les listes I et II doivent être portées sur l'ordonnance (original) rendue à son bénéficiaire et sur sa copie conservée par l'exécutant

- le timbre de l'officine: nom (qualité) et adresse ;
- le n° d'ordonnancier ;
- la date d'exécution ;
- les quantités délivrées.

c. Mentions à porter sur le médicament délivré

Les mentions à inscrire sont les mêmes que celles prévues pour les médicament des listes I et II:

- le timbre de l'officine (nom, qualité, adresse) ;
- le n° d'ordonnancier ;
- la posologie prescrite.

C) Médicaments à temps d'attente, visés par les dispositions relatives aux résidus

Il s'agit de médicaments pour lesquels un temps d'attente a été fixé dans le résumé des caractéristiques du produit de l'octroi de l'AMM, ou bien doit être fixé par le vétérinaire à l'issue de la « cascade » de prescription en raison des risques de présence de résidus dangereux pour la santé des consommateurs.

Le pharmacien devra vérifier que sont bien présentes sur l'ordonnance :

- l'identité du détenteur des animaux ;
- les moyens d'identification précis du ou des animaux : espèce, race, sexe, âge, signalement, numéro d'identification ;
- la voie et le lieu précis d'administration (parentérale) du médicament ;
- le temps d'attente correspondant à chaque type de production (viande, lait,...) ;
- la mention expresse : « renouvellement interdit ».

Légalement, le pharmacien d'officine n'a pas d'obligation particulière supplémentaire par rapport aux autres médicaments délivrables uniquement sur ordonnance. Des dispositions particulières concerneront l'éleveur et le vétérinaire.

Cependant, le pharmacien pourra rappeler à l'éleveur son obligation de conserver l'ordonnance 5 ans dans son registre d'élevage (article L. 234-1 du Code Rural) et rappeler que le calcul du temps d'attente doit partir de la date de la dernière administration.

3-3. Cas d'utilisation vétérinaire de spécialités humaines [25]

Le vétérinaire peut, à l'issue de la « cascade de prescription » (voir 2^{ème} partie, 4-2), décider de prescrire, pour un animal, une spécialité humaine.

Les laboratoires fabricants et les distributeurs en gros de spécialités humaines refusent d'honorer les commandes de médicaments humains effectuées par des vétérinaires. Cette position est fondée sur le principe du monopole de la détention et de la délivrance des médicaments humains par des pharmaciens, posé par l'article L. 4211-1 du Code de la Santé Publique et notamment son alinéa 4 « Sont réservés aux pharmaciens (...) la vente en gros, la vente au détail et toute dispensation au public, des médicaments... ».

Les vétérinaires praticiens qui souhaitent disposer pour leur pratique professionnelle de spécialités humaines peuvent néanmoins les obtenir auprès d'un pharmacien. Ils doivent rédiger leur commande sur une ordonnance, « sécurisée » ou non, selon qu'elle comporte ou non des médicaments relevant de la réglementation des substances vénéneuses (stupéfiants), en y portant la mention « *Pour usage professionnel* ».

Le pharmacien qui servira cette commande doit éliminer les vignettes de la Sécurité Sociale et apposer sur le conditionnement la mention « *usage vétérinaire* » (article L. 5143-9 du Code de la Santé Publique). La même opération doit être faite par le pharmacien en cas d'exécution d'une prescription vétérinaire.

Il n'est cependant pas interdit au vétérinaire praticien de délivrer à ses clients une spécialité humaine ainsi acquise auprès d'un pharmacien, pour la poursuite d'un traitement commencé par lui-même au moment de la consultation. Le vétérinaire peut aussi se limiter à rédiger une prescription que le propriétaire de l'animal fera exécuter par un pharmacien.

IV. Pharmacovigilance [35],[38]

La pharmacovigilance vétérinaire française a été mise en place par le décret n° 99-553 du 2 juillet 1999 et renforcée par le décret n°2003-760 du 1er août 2003. Fortement inspiré du système de pharmacovigilance humain, qui a su faire ses preuves en 30 ans d'existence, le système vétérinaire est pleinement opérationnel depuis janvier 2002 (première réunion de la commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire).

Ce système se centralise à l'AFSSA-ANMV (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments / Agence Nationale du Médicament Vétérinaire).

La pharmacovigilance vétérinaire a pour principal objet la surveillance des effets indésirables des médicaments vétérinaires sur les animaux et les êtres humains.

Elle recueille aussi les informations sur le médicament vétérinaire concernant :

- une efficacité insuffisante par rapport à celle prévue ;
- les risques éventuels de son utilisation pour l'environnement ;
- la validité de son temps d'attente.

Cette activité de veille sanitaire s'exerce sur :

- tous les médicaments vétérinaires bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par l'AFSSA ou d'une autorisation de mise sur le marché communautaire délivrée par la Commission européenne ;
- les médicaments homéopathiques vétérinaires bénéficiant d'un enregistrement ;
- les auto-vaccins ;
- les aliments médicamenteux ainsi que les médicaments vétérinaires extemporanés ;
- les médicaments à usage humain utilisés dans le cadre des dispositions de l'article L. 5143-4 (« la cascade »).

Le système français de pharmacovigilance vétérinaire repose sur (figure 30):

- **les déclarants** : les **professionnels de santé** (vétérinaires, pharmaciens, professionnels de santé humaine) qui doivent signaler aux centres de pharmacovigilance tout effet indésirable grave et peuvent les informer de tous autres effets indésirables et **les exploitants de médicaments vétérinaires** qui ont les mêmes obligations vis à vis de l'AFSSA-ANMV ;
- **les centres de pharmacovigilance vétérinaire** (CPV de Lyon et de Nantes) qui sont en contact étroit avec les déclarants et qui recueillent et évaluent les informations qui leur sont soumises ;
- **l'AFSSA-ANMV** qui centralise les déclarations d'effets indésirables transmises par les CPV et les exploitants de médicament vétérinaire. L'AFSSA-ANMV prend le cas échéant des mesures adéquates pour faire cesser l'effet indésirable qui lui a été signalé (par exemple : modification des notices et étiquetage) ;
- **la Commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire** constituée de 4 membres de droit et de 11 membres titulaires nommés (plus 11 suppléants) qui propose des mesures de nature à améliorer la sécurité du médicament sous forme d'avis ou de communications.

Le système français est donc fondé sur une pharmacovigilance interactive mettant en jeu plusieurs acteurs.

Son but principal réside dans la mise en évidence d'effets indésirables consécutifs à l'utilisation du médicament sur le terrain. Il est, en effet, avéré que pour les médicaments ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché, certains effets indésirables ne peuvent pas toujours être identifiés lors du développement du produit car les essais portent sur un nombre limité d'animaux.

Elle ne peut être pleinement efficace qu'avec la participation active de tous les acteurs du dispositif et principalement des déclarants, détenteurs de l'information initiale.

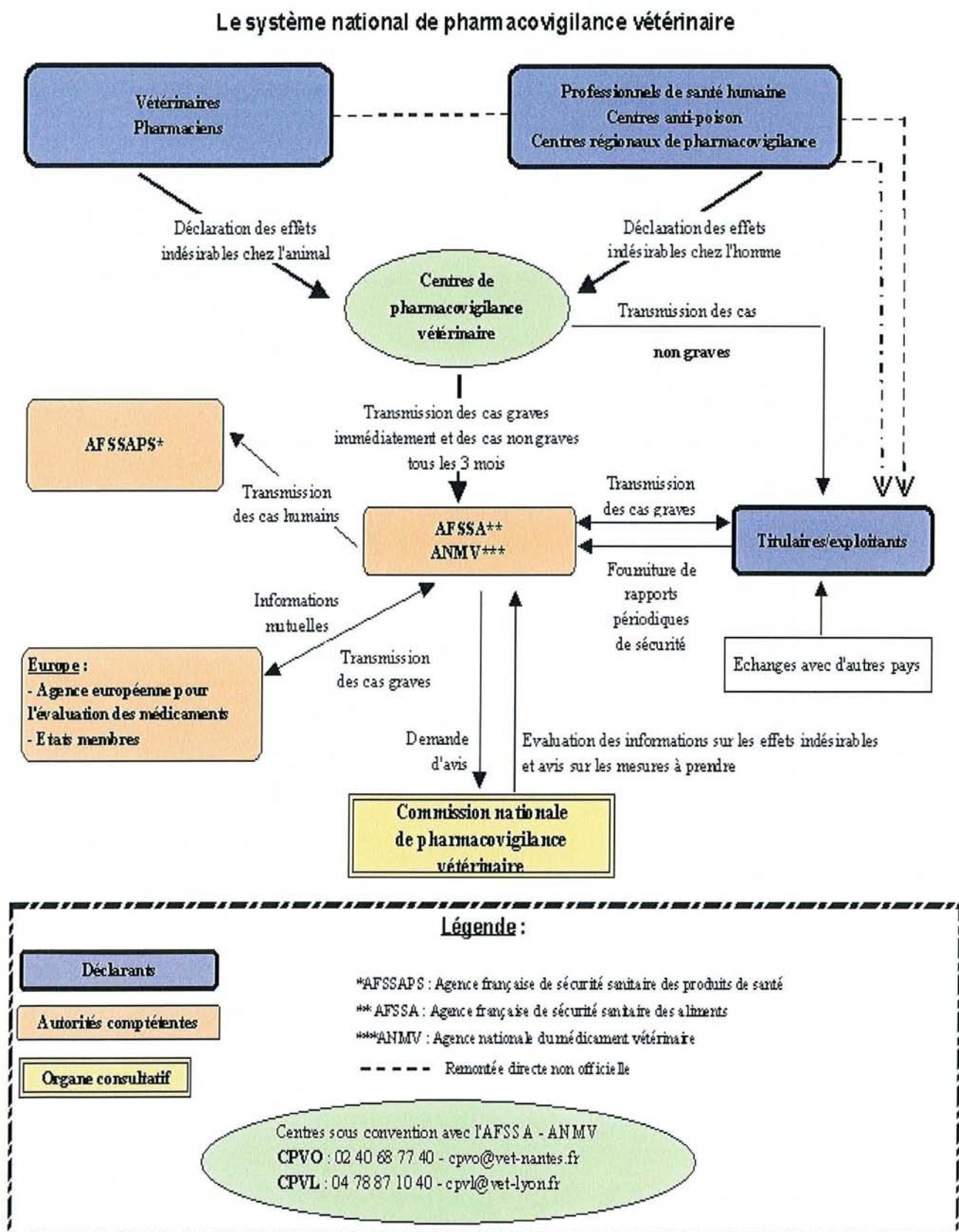


Figure 30 : Le système français de pharmacovigilance vétérinaire [38]

V. La mauvaise utilisation du médicament vétérinaire

51. Le dopage [41]

Certains médicaments ou produits sont utilisés, légalement ou non, pour accélérer la croissance et le développement musculaire des animaux.

Les promoteurs de croissance peuvent être regroupés en cinq classes principales :

- Les stéroïdes sexuels, avec notamment les androgènes comme la trenbolone ou la nandrolone, et les estrogènes (sauf les stilbènes), sont autorisés sous certaines conditions dans certains pays, comme les Etats-Unis, chez les animaux de production. Ils ne sont autorisés en France qu'à des fins thérapeutiques chez les animaux de compagnie.
- Les béta2-agonistes, comme le clenbutérol ou le cimatérol, administrés par voie orale mélangés à l'aliment à forte dose, sont également interdits en Europe chez les animaux d'élevage.
- L'hormone somatotrope et d'autres peptides hormonaux comme la thyrolibérine. Un moratoire prolongé les interdit aussi en Europe chez les animaux de production.
- Les thyréostatiques, quatrième groupe, sont interdits en élevage dans tous les pays.
- Finalement, seul le cinquième groupe, représenté par les antibiotiques, fait l'objet d'autorisations strictement encadrées dans les pays européens.

Le problème de dopage chez les animaux concerne principalement les équins. Ce phénomène est « motivé » par les colossales sommes d'argent mises en jeu par les courses de chevaux.

Pour prohiber ce dopage, la réglementation est exactement la même que chez les humains, et les contrôles sont systématiques, dans la plupart des compétitions de haut niveau, depuis bien plus longtemps que dans la plupart des sports chez l'homme. Les prélèvements sont envoyés dans des laboratoires, en France ou à l'étranger, qui obéissent à des contrôles qualité drastiques, dont les exigences sont strictement comparables à ce qui est fait chez l'homme.

La réglementation du circuit du médicament vétérinaire a aussi pour but d'éviter que celui-ci ne soit détourné pour être utilisé à des fins de dopage... chez les humains !

52. Les autres hypothèses de mauvaise utilisation du médicament vétérinaire [28]

L'autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire prévoit, outre son indication thérapeutique et les espèces animales auxquelles il est destiné, sa posologie et sa voie d'administration. Le vétérinaire ou le pharmacien qui délivre un tel médicament connaît ces informations et doit les transmettre à l'utilisateur afin que le médicament soit bien employé en respectant les consignes édictées par l'AMM. Or il arrive parfois, comme il arrive pour les médicaments à usage humain, qu'un médicament vétérinaire soit utilisé de manière non conforme à ce qui est prescrit par l'AMM. On parle alors de mésusage du médicament vétérinaire. Cette utilisation peut s'avérer dangereuse pour l'animal traité, mais aussi pour la santé humaine et pour l'environnement.

CONCLUSION

Par de nombreux aspects, le médicament vétérinaire peut être très semblable au médicament humain. Leurs caractères organoleptiques peuvent parfois être communs, et pour certaines classes médicamenteuses telles que les anti-infectieux et les anti-inflammatoires, les indications, posologies et rythmes d'administration sont similaires entre l'homme et l'animal. Tout comme le médicament humain, le médicament vétérinaire doit posséder une Autorisation de Mise sur le Marché, nécessite des exigences en matière d'ordonnance pour les substances inscrites sur des « listes », et bénéficie d'un réseau de pharmacovigilance auquel le pharmacien d'officine ne doit pas oublier son obligation de participation.

Cependant le médicament vétérinaire a ses particularités qui nous ont paru intéressantes à étudier d'où l'objet de notre travail.

En plus des différentes formes et présentations existantes en pharmacie humaine, le vétérinaire et le pharmacien d'officine disposent de certaines formes galéniques spécifiques, telles que le bolus et les injectables intra-mammaires pour les ruminants, ou les formes pour-on et spot-on pour les carnivores domestiques.

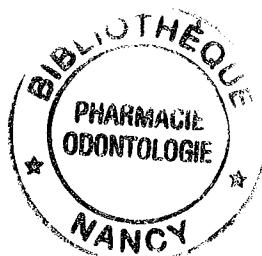
En dehors des indications proposées par le fabricant à la suite d'études pharmacologiques, toxicologiques et cliniques spécifiques, toute extrapolation d'une espèce à l'autre se heurte à trois obstacles majeurs : la tolérance de l'espèce envisagée, la détermination du temps d'attente pour les animaux destinés à la consommation humaine, et les différences de biodisponibilité pour un produit suivant les espèces destinataires.

D'un point de vue législatif, l'exercice de la pharmacie vétérinaire est soumis à des réglementations nationales issues du Code de la Santé Publique ainsi que des directives et règlements européens. La notion de bonne pratique est une notion croissante en matière de vente du médicament vétérinaire.

Nous nous sommes penchée plus précisément sur les devoirs du pharmacien d'officine pour mener à bien la délivrance du médicament vétérinaire. En outre, il ne saurait en aucun cas faire de l'exercice illégal de la médecine vétérinaire ou du colportage de médicament.

Le pharmacien d'officine doit garder sa place de dispensateur, conseiller et acteur dans la pharmacovigilance, tout comme en matière de santé humaine.

Une bonne entente entre les ayants-droits du médicament vétérinaire passe obligatoirement par une délimitation des compétences de chacun, et comme Molière le dit si bien dans le Misanthrope, « la parfaite raison fuit toute extrémité et veut que l'on soit sage avec sobriété ».



BIBLIOGRAPHIE



[1] BIDON S.

Les produits laitiers : risques bactériologiques pour l'homme.-84p.

Th : Pharm : Nancy : 1998.

[2] BRION A., FONTAINE M. et al.

Vade-mecum du vétérinaire.-14e ed.

Paris : Vigot ,1984.-813 p.

[3] CAMPION G.

Le médicament dans l'Union Européenne en voie d'élargissement et d'approfondissement.

-126p.

Th : Droit : Paris-Sud :1995.

[4] CHARGOIS A.

Etude comparative de l'estomac d'un monogastrique et de l'estomac d'un polygastrique.

-125p.

Th : Pharm : Nancy : 1985.

[5] COMMISSION DES COMMUNAUTES EUROPEENNES

Disponibilité des médicaments vétérinaires.

Communication de la commission au Conseil et au Parlement Européen, COM(2000)806.

Bruxelles, 5 décembre 2000.

[6] D'ALTEROCHE F.

Définition et devenir du médicament dans l'organisme.

Réussir Lait Elevage, 2003, 165, dossier spécial médicaments vétérinaires, 9-10

[7] DANIN J .

Intervenir à temps sur les parasites externes.

Réussir Lait Elevage, 2003, 165, dossier spécial médicaments vétérinaires, 38-39

[8] FEUILLERE-NEU M.

Le médicament vétérinaire et ses ayants-droits : aspect économique, aspect législatif, formation et information des pharmaciens officinaux.-128p.

Th : Pharm : Lyon :1999.

[9] GEORGET L.

Procédures d'enregistrement dans le monde des médicaments vétérinaires.-125p.

Th : Pharm : Nancy : 1995 ; 331

[10] GROSJEAN P.

Les antibiotiques utilisés dans le traitement des mammites.-105p.

Th : Pharm : Nancy : 1985 ; 99

[11] GUINARD, d'après RUCKEBUSCH Y., TOUTAIN P.L. [29]

Etude expérimentale de pharmacodynamie comparée sur la morphine et l'apomorphine.

Th : Méd : Lyon : 1895.

[12] HUBER, W.G.

Allergenicity of antibacterial drug residues

In drug residues in animals / ed. par RICOR.

Orlando : Haucourt Brace Jonavich Publishers :1986 ; 33-51

[13] KENNEL D.

Présence d'un rayon vétérinaire en pharmacie d'officine rurale.-122p.

Th : Pharm : Nancy : 1997 ; 180

[14] LABORATOIRE CLEMENT THEKAN

Petit guide pratique... pour prendre soin de votre animal.

[15] LABORATOIRE PFIZER, d'après :

Guide du médicament vétérinaire.

Réussir Lait Elevage, 2003, 165, 23

[16] LAVAL A.

Injections, voie orale, voie locale ...Des voies d'administration non interchangeables.

Réussir Lait Elevage, 2003, 165, dossier spécial médicaments vétérinaires, 11

[17] LECA A.

Précis élémentaire de droit pharmaceutique.-2e ed.

Aix en Provence : Presse Universitaire d'Aix-Marseille, 2004.-340p.- (Collection Droit de la Santé)

[18] LEYGONIE L.

Le marché du médicament vétérinaire.

Actualités pharmaceutiques, 2001, 396, 51-52

[19] LORGUE G.

Les limites maximales de résidus et la détermination des temps d'attente des médicaments vétérinaires.

Nantes : EPU Pharmacie Vétérinaire, 2003, 83, 8-9

[20] MAISSAT H.

Prescription et délivrance des spécialités pharmaceutiques à usage humain en médecine vétérinaire (exemple du chat).- 125 p.

Th. : Pharm : Bordeaux II : 2000.

[21] MORAILLON R., LEGEAY Y., FOURRIER P., LAPEIRE C.

Dictionnaire pratique de thérapeutique canine et féline.-4e ed.

Paris : Masson, 1997.- 440 p.

[22] NICOL J.M.

Les différentes injections à la portée de l'éleveur.

Réussir Lait Elevage, 2003, 165, dossier spécial médicaments vétérinaires, 21

[23] Les Nouvelles Pharmaceutiques
La composition des conseils ordinaux.
07-2003, 379, 179-182

[24] Les Nouvelles Pharmaceutiques
La préparation des doses à administrer.
11-2003, 380, 292-309

[25] PETIT S. (dir.)
Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et des produits de santé animale commercialisés en France.-12e ed.
Maisons-Alfort : Editions du Point Vétérinaire, 2003 ; 1760 p.

[26] PINAULT L.
Vade-Mecum de législation en pharmacie vétérinaire.-ed 2005.
Maisons-Alfort : Editions du Point Vétérinaire, 2005 ; 487 p.

[27] PUYT J.-D.
Dans notre alimentation, des résidus de médicaments très surveillés.
Réussir Lait Elevage, 2003, 165, dossier spécial médicaments vétérinaires, 13-14

[28] REMOND A.
Le médicament vétérinaire: statut juridique, mise sur le marché, vente au public.-96p.
Mémoire de D.E.S.S. du Droit de la Santé : Bordeaux IV : 2002.

[29] RUCKEBUSCH Y. , TOUTAIN, P. L.
Le médicament vétérinaire.
Paris : Masson, 1982, 203 p.

[30] RYCHEMBUSCH V.
Antibiotiques intra-mammaires au tarissement : vers des traitements ciblés.
Réussir Lait Elevage, 2003, 165, dossier spécial médicaments vétérinaires, 29-30

[31] TANCRAEDE C.

Antibiothérapie en médecine vétérinaire et risques pour la santé humaine.

Rec. Méd. Vét., 1983, 159, 591-594

[32] TERVER K.

Les puces chez les carnivores domestiques.-77p.

Th : Pharm : Nancy : 1997 ; 224

[33] VALENTIN C.

Communication personnelle, 11 mars 2005.

[34] VANDAELE E.

Pas de LMR pour les essais clinique - A propos des LMR.

La Semaine Vétérinaire, 1997, 848, 15-16

[35] VERMOREL E.

Les intoxications des carnivores domestiques par les médicaments humains. Etude épidémiologique et toxicologique d'après les données du C.N.I.T.V. de Lyon concernant les anti-inflammatoires non stéroïdiens, le paracétamol et les benzodiazépines.-142 p.

Th : Pharm : Lyon : 2002.

[36] VILAIN L.

Place de la pharmacie vétérinaire en officine depuis la loi du 29 mai 1975.-111 p.

Th : Pharm : Nancy : 1984.

Supports électroniques

- [37] AIEMV (Association Interprofessionnelle d'Etude du Médicament Vétérinaire)
Marché 2004 France : Chiffres Clés [06 juin 2005]
Accès internet : <URL : <http://www.simv.org/Chiffres/Chiffres2004.htm>>
- [38] ANMV (Agence Nationale du Médicament Vétérinaire).
La pharmacovigilance vétérinaire [08 juin 2005]
Accès internet :
<URL : http://www.anmv.afssa.fr/pharmacovigilance/presentation_pharmacovigilance.asp>
- [39] BRONZINO Virginie
Le modèle animal n'est pas transposable à l'homme [12 avril 2005]
Accès internet : <URL : http://www.veganimal.info/article.php3?id_article=66>
- [40] CASTONGUAY F.
Techniques d'induction des chaleurs - L'éponge vaginale [18 décembre 2004]
Accès internet : <URL : <http://c2000.fsaa.ulaval.ca>>
- [41] GOGNY Marc
Questions à Marc Gogny, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes, Chef de l'Unité de Pharmacologie et Toxicologie, 12-2002 [12 mai 2004]
Accès internet : <URL : <http://www.pharmacorama.com/ezine/veterinaire.php>>
- [42] JAEG J.P.
Cours de pharmacie galénique vétérinaire, destiné aux étudiants de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. Avec l'aimable autorisation de l'auteur [12 février 2005]
Accès internet : <URL : <http://pharmtox.free.fr>>
- [43] LANGLEY C., LANGLEY G.
Rapport : Les expériences sur les chats et les chats en France [06 juin 2005]
Accès internet : <URL : http://www.experimentation-animale.org/ressources/rapport/rapport_chiens_chats.pdf>

[44] MOULIN,G. , DEHAUMONT P. et al.

Rapport sur la disponibilité du médicament vétérinaire en France, Janvier 2004

[10 avril 2004]

Accès internet : <URL : <http://www.afssa.fr/ftp/afssa/23289-23290>>

[45] PARILLAUD-MALOCHET C.

Qu'est-ce qu'un aliment médicamenteux ? [24 novembre 2004]

Accès internet : <URL : <http://www.simv.org/Positions/PREMELANGES.htm>>

[46] ROGER T.

La région abdominale : appareils digestif; appareil rénal et génital [13 août 2005]

Accès internet :

<URL : http://www.vet-lyon.fr/ens/expa/cours/anatcomparee/anatcomp_abdomen1.htm>

47. SIMV (Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et Réactif)

Communiqué du 20 septembre 2002 : Sécurisation de la filière du médicament vétérinaire, une démarche engagée par l'industrie du médicament vétérinaire [12 janvier 2003]

Accès internet : <URL : <http://www.simv.org/Communiques/2002/SFMV-09.02.htm>>

48. SIMV (Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et Réactif)

Communiqué du 25 mars 2005 : Traçabilité du médicament vétérinaire : comment assurer la sécurité du consommateur ? [30 mars 2005]

Accès internet : <URL : <http://www.simv.org/Communiques/2005/Tracabilite.htm>>

DEMANDE D'IMPRIMATUR

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**présenté par **Aurélie KUBLER**Sujet :**Particularités du médicament vétérinaire**Jury :

Président : M. Pierre LABRUDE, Professeur

Juges : M. Jean Marie BARADEL, Docteur ès Sciences
Pharmaceutiques
M. Jacques BARRAT, Docteur Vétérinaire

Vu,

Nancy, le 15 août 2005

Le Président du Jury

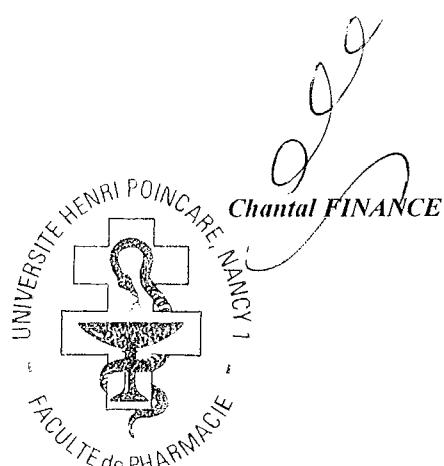
Le Directeur de Thèse




M. P. LABRUDE,
Professeur **M. J.M. BARADEL**,
Docteur ès Sciences
Pharmaceutiques

Vu et approuvé,

Nancy, le 23 aôut 2005

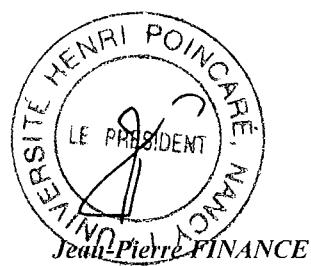
Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

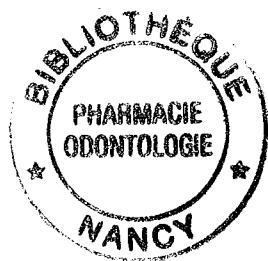
N° 2272

Vu,

Nancy, le 30 Août 2005

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,





Imprimé par le service reproducteur
de la Faculté de Pharmacie de Nancy

N° d'identification : PH Nancy 05 n° 65

TITRE

PARTICULARITES DU MEDICAMENT VETERINAIRE

Thèse soutenue le 19 Septembre 2005

Par Aurélie KUBLER

RESUME

Par de nombreux aspects, le médicament vétérinaire est très semblable au médicament humain. Sa mise sur le marché nécessite une autorisation et son circuit de distribution est très réglementé, en outre il existe un système de pharmacovigilance tout comme en médecine humaine.

Le médicament vétérinaire a cependant ses particularités, il nous a paru intéressant de souligner les principales qui pourraient être classées selon trois axes : particularités galéniques, particularités pharmacologiques et circuit de distribution.

MOTS CLES : Médicaments vétérinaires, forme galénique, pharmacocinétique, système de distribution des médicaments.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. J-M. BARADEL	Laboratoire Vétérinaire et Alimentaire Départemental	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

- Thèmes**
- | | |
|---------------------------|-----------------------------|
| 1- Sciences fondamentales | 2- Hygiène / Environnement |
| 3- Médicament | 4- Alimentation / Nutrition |
| 5- Biologie | 6- Pratique professionnelle |