

Année universitaire 2012-2013

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
AIRAUT Aurélie
né le 18 septembre 1986 à Cholet (49)

soutenue publiquement le 29 mai 2013

Sujet : Médicaments vétérinaires chez l'animal de compagnie : Analyse de la pratique officinale et de la formation du pharmacien.

JURY :

| | |
|--------------------|--------------------------------------|
| Président : | Monsieur Alain JARDEL |
| Directeur : | Madame Héloïse CAVEY |
| Membre : | Monsieur Abdelghani BENKHELIL |

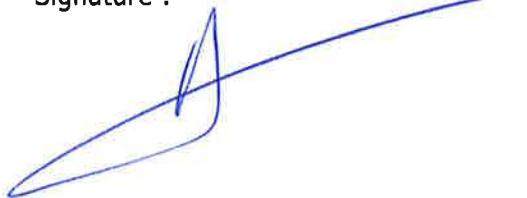


Département Pharmacie
16, Boulevard Daviers - 49045 ANGERS Cedex - Tél. : 02 41 22 66 00 - Fax : 02 41 22 66 34

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

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

Signature :



Année universitaire 2012-2013

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
AIRAUT Aurélie
né le 18 septembre 1986 à Cholet (49)

soutenue publiquement le 29 mai 2013

Sujet : Médicaments vétérinaires chez l'animal de compagnie : Analyse de la pratique officinale et de la formation du pharmacien.

JURY :

| | |
|--------------------|--------------------------------------|
| Président : | Monsieur Alain JARDEL |
| Directeur : | Madame Héloïse CAVEY |
| Membre : | Monsieur Abdelghani BENKHELIL |



Département Pharmacie
16, Boulevard Daviers - 49045 ANGERS Cedex - Tél. : 02 41 22 66 00 - Fax : 02 41 22 66 34

Liste des enseignants
Année Universitaire 2012-2013
PROFESSEURS
Disciplines

| | |
|---------------------|---|
| BENOIT Jean-Pierre | Pharmacotechnie |
| BOUET Gilles | Chimie Physique Générale et Minérale |
| BOURY Franck | Biophysique |
| CALENDA Alphonse | Biologie Moléculaire - Biotechnologie |
| DUVAL Olivier | Chimie Thérapeutique |
| FOUSSARD Françoise | Biochimie Générale et Clinique |
| JARDEL Alain | Physiologie |
| MAHAZA Chetaou | Bactériologie - Virologie |
| MARCHAIS Véronique | Bactériologie et Virologie |
| MAURAS Geneviève | Biologie Cellulaire |
| MAURAS Yves | Toxicologie |
| PASSIRANI Catherine | Chimie générale – Chimie analytique |
| RICHOMME Pascal | Pharmacognosie |
| ROBERT Raymond | Parasitologie et Mycologie médicale |
| SAULNIER Patrick | Biophysique pharmaceutique et biostatistiques |
| SERAPHIN Denis | Chimie Organique |
| VENIER Marie-Claire | Pharmacotechnie |

MAITRES DE CONFERENCES
Disciplines

| | |
|-------------------|---|
| ANNAIX Véronique | Biochimie Générale et Clinique |
| BASTIAT Guillaume | Biophysique pharmaceutique et biostatistiques |
| BAGLIN Isabelle | Pharmaco - Chimie |
| BATAILLE Nelly | Biologie Cellulaire et Moléculaire |
| BENOIT Jacqueline | Pharmacologie et Pharmacocinétique |
| CLÈRE Nicolas | Pharmacologie |
| CORVEZ Pol | Sémiologie |
| DERBRE Séverine | Pharmacognosie |

MAITRES DE CONFERENCES**Disciplines**

| | |
|---------------------------|--|
| DUBREUIL Véronique | Chimie Analytique |
| ÉVEILLARD Matthieu | Bactériologie - Virologie |
| FAURE Sébastien | Pharmacologie Physiologie |
| FLEURY Maxime | Immunologie |
| GALLAND Françoise | Biophysique |
| GIRAUD Sandrine | Biologie moléculaire et cellulaire |
| GUILET David | Chimie Analytique |
| HELESBEUX Jean-Jacques | Chimie Organique |
| JOLIVET Jean-Paul | Biophysique |
| KHAN Mustayeen | Chimie Générale et Minérale |
| LAGARCE Frédéric | Pharmacotechnie-Biopharmacie |
| LANDREAU Anne | Botanique |
| LARCHER Gérald | Biochimie Générale et Clinique |
| LE RAY Anne-Marie | Valorisation des substances naturelles |
| LICZNAR Patricia | Bactériologie - Virologie |
| MALLET Marie-Sabine | Chimie Analytique et Bromatologie |
| MAROT Agnès | Parasitologie et Mycologie médicale |
| MILTGEN-LANCELOT Caroline | Management et gestion des organisations de santé |
| NAIL BILLAUD Sandrine | Immunologie |
| OGER Jean-Michel | Chimie |
| PECH Brigitte | Pharmacotechnie |
| SCHINKOVITZ Andréas | Pharmacognosie |
| TRICAUD Anne | Biologie Cellulaire |

A.H.U.**Disciplines**

| | |
|---------------------------|---|
| SPIESSER-ROBELET Laurence | Pharmacie clinique et Éducation Thérapeutique |
|---------------------------|---|

PRAG (Professeurs Agrégés)**Disciplines**

| | |
|------------------|--------------------|
| HANOTTE Caroline | Economie – Gestion |
| ROUX Martine | Espagnol |

PRCE (Professeurs certifiés affectés dans l'enseignement supérieur)

| | |
|------------------|---------|
| GENARD Nicole | Anglais |
| LECOMTE Stéphane | Anglais |

REMERCIEMENTS

A Monsieur Alain JARDEL,

Professeur de physiologie à la faculté de pharmacie d'Angers,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de thèse,

Sincères remerciements.

A Madame Héloïse CAVEY,

Docteur en pharmacie, pharmacien responsable intérimaire chez DELPHARM Biotech,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse,

Pour son aide précieuse, sa disponibilité et son professionnalisme.

En témoignage de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur Abdelghani Benkhelil,

Docteur de Médecine Vétérinaire,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury de thèse,

Pour son soutien, son écoute, sa bonne humeur et son sens de l'humour.

A mes parents,

Pour leur amour, leur gentillesse et leur soutien sans limite,

Merci de m'avoir suivi et accompagné dans ma vocation, de m'avoir offert le confort, l'aide et la confiance nécessaire à ma réussite.

Je vous aime.

A mon frère,

Pour ton soutien, ton sens de l'humour et ton dévouement

Merci d'avoir veillé sur moi pendant toutes ces années.

A mon grand – père,

Pour sa gentillesse, sa générosité et l'affection qu'il m'a toujours porté.

A Bertrand,

Pour ton amour, ton aide, ta patience et ta bienveillance.

Merci d'être à mes côtés.

A mes collègues de Synbiotics Europe,

Merci de m'avoir supportée durant ces longs mois de labeur.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|-----------|
| <u>REMERCIEMENTS</u> | 4 |
| <u>GLOSSAIRE</u> | 11 |
| <u>INTRODUCTION</u> | 12 |
| <u>PARTIE I : PRÉSENTATION DU MEDICAMENT VÉTÉRINAIRE</u> | 13 |
| <u>I. CADRE LÉGISLATIF ET RÈGLEMENTAIRE GÉNÉRAL</u> | 13 |
| I.1. DEFINITIONS | 13 |
| I.1.1. DEFINITIONS GENERALES | 13 |
| I.1.2. DEFINITIONS PARTICULIERES LIÉES AU MEDICAMENT VÉTÉRINAIRE | 14 |
| I.1.3. SUBSTANCES ENTRANT DANS LA COMPOSITION DES MEDICAMENTS VÉTÉRINAIRES | 15 |
| I.2. LES AUTORITES DE TUTELLE DU MEDICAMENT VÉTÉRINAIRE | 16 |
| I.2.1. AU NIVEAU NATIONAL | 16 |
| I.2.2. AU NIVEAU EUROPÉEN | 17 |
| I.3. PARTICULARITÉS DU MEDICAMENT VÉTÉRINAIRE | 19 |
| I.3.1. L'INDUSTRIE DU MEDICAMENT VÉTÉRINAIRE | 19 |
| I.3.2. LA MISE SUR LE MARCHÉ | 20 |
| I.3.3. LES POINTS DE SÉCURITÉ | 22 |
| I.3.4. FOCUS SUR L'ECOTOXICITÉ | 23 |
| <u>II. LE MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE DANS LA PRATIQUE OFFICINALE</u> | 25 |
| II.1. MODALITÉS DE PRÉSCRIPTION / DELIVRANCE | 25 |
| II.1.1. LES AYANTS-DROITS | 25 |
| II.1.2. LA PRÉSCRIPTION | 26 |
| II.1.3. LA DELIVRANCE | 27 |
| II.1.4. NOTIONS DE RENOUVELLEMENT | 28 |
| II.2. LE PRINCIPE DE LA CASCADE | 29 |
| II.3. LA PHARMACOVIGILANCE | 30 |
| II.3.1. OBJECTIFS | 30 |
| II.3.2. EFFETS À DECLARER | 30 |
| II.3.3. LA DECLARATION | 30 |
| II.3.4. LES ACTEURS DE LA PHARMACOVIGILANCE | 31 |
| II.3.5. QUELQUES CHIFFRES | 32 |
| <u>PARTIE II : PARTICULARITÉS DU MODÈLE ANIMAL</u> | 34 |
| <u>I. EXEMPLES DE SPÉCIFICITÉS DU MODÈLE ANIMAL</u> | 34 |
| I.1. VARIABILITÉS INTER-ESPECES | 35 |
| I.1.1. LE SYSTÈME DIGESTIF | 35 |
| I.1.2. L'APPAREIL RESPIRATOIRE | 36 |
| I.1.3. LE SYSTÈME MÉTABOLIQUE | 37 |
| I.2. VARIABILITÉS INTRA-ESPECES | 38 |

| | |
|---|-----------|
| I.3. SENSIBILITE AUX EFFETS SECONDAIRES | 40 |
| II. LES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES | 41 |
| II.1. ANTIPARASITAIRES EXTERNES A BASE DE PERMETHRINE | 41 |
| II.1.1. PRÉSENTATION | 41 |
| II.1.2. MECANISME D'ACTION | 42 |
| II.1.3. MODE D'EXPOSITION DU CHAT ET SYMPTOMATOLOGIE | 42 |
| II.1.4. PREVENTION | 43 |
| II.2. LES PROGESTATIFS ORAUX | 44 |
| II.2.1. LE CYCLE SEXUEL | 44 |
| II.2.2. LES CONTRACEPTIFS ORAUX PROGESTATIFS | 45 |
| II.2.3. CONTEXTE ACTUEL SUR LA DELIVRANCE DES PROGESTATIFS ORAUX | 48 |
| III. LES MÉDICAMENTS HUMAINS À USAGE VÉTÉRINAIRE | 49 |
| III.1. LES ANTIDEPRESSEURS | 49 |
| III.1.1. PRÉSENTATION DES MOLECULES EXISTANTES EN MEDECINE HUMAINE | 49 |
| III.1.2. INDICATIONS ET POSOLOGIES CHEZ L'HOMME | 50 |
| III.1.3. INDICATIONS ET POSOLOGIES CHEZ L'ANIMAL | 51 |
| III.1.4. SURDOSAGE ET TOXICITE | 52 |
| III.2. LES ANXIOLYTIQUES | 53 |
| III.2.1. PRÉSENTATION DES MOLECULES EXISTANTES EN MEDECINE HUMAINE | 53 |
| III.2.2. INDICATIONS ET POSOLOGIE CHEZ L'HOMME | 54 |
| III.2.3. INDICATIONS ET POSOLOGIES CHEZ L'ANIMAL | 54 |
| III.2.4. SURDOSAGE ET TOXICITE | 55 |
| IV. LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS ET LES DANGERS DE L'AUTOMEDICATION | 56 |
| IV.1. MECANISMES D'ACTION DES AINS | 56 |
| IV.2. PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES | 57 |
| IV.2.1. EFFETS GASTRO-INTESTINAUX | 57 |
| IV.2.2. EFFETS CARDIOVASCULAIRES | 58 |
| IV.2.3. EFFETS RENAUX | 58 |
| IV.2.4. EFFETS RESPIRATOIRES | 58 |
| IV.2.5. AUTRES EFFETS | 59 |
| IV.3. MODALITES D'ADMINISTRATION DES AINS AUX CARNIVORES DOMESTIQUES | 59 |
| PARTIE III : FORMATION COMPARÉE DES PHARMACIENS ET DES VÉTÉRINAIRES. | 62 |
| I. CURSUS UNIVERSITAIRE DES PHARMACIENS ET DES VÉTÉRINAIRES | 63 |
| I.1. LA FORMATION DES PHARMACIENS EN FRANCE | 63 |
| I.1.1. HISTORIQUE DE LA PHARMACIE FRANÇAISE | 63 |
| I.1.2. ORGANISATION GENERALE DES ETUDES DE PHARMACIE EN FRANCE | 64 |
| I.1.3. LE PREMIER CYCLE D'ETUDE PHARMACEUTIQUE | 64 |
| I.1.4. LE DEUXIEME CYCLE : 3 ^{EME} ET 4 ^{EME} ANNEE | 65 |
| I.1.5. LE TROISIEME CYCLE : 5 ^{EME} ET 6 ^{EME} ANNEE FILIERE OFFICINE | 66 |
| I.2. LA FORMATION DES VETERINAIRES EN FRANCE | 69 |
| I.2.1. HISTORIQUE DES ECOLES VETERINAIRES FRANÇAISES | 69 |
| I.2.2. ORGANISATION GENERALE DU CURSUS VETERINAIRE | 69 |
| I.2.3. LE TRONC COMMUN | 71 |
| I.2.4. LA CINQUIEME ANNEE D'APPROFONDISSEMENT | 71 |

| | |
|--|-----------|
| I.2.5. LA FORMATION PHARMACEUTIQUE DES ETUDIANTS VETERINAIRES | 72 |
| I.3. CONCLUSION | 73 |
| I.4. LA FORMATION CONTINUE EN PHARMACIE VETERINAIRE | 74 |
| II. ENQUÊTE RÉALISÉE AUPRÈS DES PHARMACIENS D'OFFICINE | 75 |
| II.1. PRÉSENTATION DE L'ENQUETE | 75 |
| II.1.1. OBJECTIFS | 75 |
| II.1.2. MÉTHODOLOGIE | 75 |
| II.2. RÉSULTATS | 76 |
| II.2.1. PRÉSENTATION DU PANEL DE PHARMACIENS INTERROGÉS | 76 |
| II.2.2. RÉSULTATS CONCERNANT LA FORMATION DU PHARMACIEN D'OFFICINE | 78 |
| II.2.3. RÉSULTATS CONCERNANT LA PRATIQUE QUOTIDIENNE | 84 |
| II.3. CONCLUSION | 89 |
| CONCLUSION | 91 |
| ANNEXE I | 93 |
| ANNEXE II | 94 |
| ANNEXE III | 96 |
| BIBLIOGRAPHIE | 99 |

INDEX DES ILLUSTRATIONS

INDEX DES TABLEAUX

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : Comparaison du contenu des dossiers d'AMM en santé humaine et animale..... | 21 |
| Tableau 2 : Conditions de renouvellement d'une ordonnance de médicaments vétérinaires .. | 28 |
| Tableau 3 : Comparaison des dosages de 3 molécules utilisées chez l'enfant et l'animal | 34 |
| Tableau 4 : Comparaison de la physiologie digestive du chat, du chien et de l'homme | 36 |
| Tableau 5 : Résumé des variabilités enzymatiques entre le chien et le chat..... | 38 |
| Tableau 6 : Exemples de molécules substrats de la glycoprotéine-P..... | 39 |
| Tableau 7 : Présentation des classes thérapeutiques les plus impliquées dans les cas de pharmacovigilance chez les carnivores domestiques..... | 41 |
| Tableau 8 : Spécialités vétérinaires à base de perméthrine disponible sur le marché français | 42 |
| Tableau 9 : Récapitulatif des spécialités disponibles par voie orale à base d'acétate de mégestrol et d'acétate de mèdroxyprogesterone..... | 48 |
| Tableau 10 : Principaux antidépresseurs utilisés en médecine humaine, indications et posologies..... | 51 |
| Tableau 11 : Principaux antidépresseurs utilisés en médecine vétérinaire, indications et posologies..... | 52 |
| Tableau 12 : Principales benzodiazépines utilisées en médecine humaine, indications et posologies..... | 54 |
| Tableau 13 : Comparaison des principaux AINS utilisés en médication humaine et chez les carnivores domestiques | 60 |
| Tableau 13 (suite) : Comparaison des principaux AINS utilisés en médication humaine et chez les carnivores domestiques | 61 |
| Tableau 14: Exemples de formation vétérinaire dispensée dans dix facultés de pharmacie ... | 68 |

INDEX DES FIGURES

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Circuit administratif des médicaments humains remboursables | 16 |
| Figure 2 : Rôle du CVMP dans le cycle du médicament | 17 |
| Figure 3 : Résumé de la procédure centralisée | 18 |
| Figure 4 : Système national de pharmacovigilance vétérinaire | 32 |
| Figure 5 : Schéma de la glucuronoconjuguaison d'un substrat | 37 |
| Figure 6 : Schéma du devenir de l'ivermectine au niveau des capillaires cérébraux en présence du gène MDR-1 codant pour la glycoprotéine-P (A) et lors de la mutation de ce gène (B).... | 39 |
| Figure 7 : Formule chimique de la perméthrine..... | 41 |
| Figure 8 : Schéma représentant le cycle sexuel chez la chienne..... | 44 |
| Figure 9 : Schéma simplifié du cycle sexuel chez la chatte | 45 |
| Figure 10 : Schéma comparant l'effet anti-gonadotrope des progestatifs sur le système hypothalamo-hypophysaire par rapport au cycle normal d'après (58) | 46 |
| Figure 11 : « Cascade » de l'inflammation et mode d'action des AINS | 57 |
| Figure 12 : Représentation schématique de la filtration glomérulaire | 58 |
| Figure 13 : Répartition des thèmes de formation : exemple de la faculté de Nantes | 73 |
| Figure 14 : Répartition de l'effectif en fonction des facultés de formation..... | 76 |
| Figure 15 : Répartition des âges des participants..... | 77 |

| | |
|--|----|
| Figure 16 : Zone d'activité des pharmaciens interrogés | 77 |
| Figure 17 : Répartition des pharmaciens ayant reçus une formation vétérinaire lors de leur cursus universitaire | 78 |
| Figure 18 : Répartition des pharmaciens ayant reçu une formation vétérinaire en fonction de leur âge | 79 |
| Figure 19 : Répartition des pharmaciens ayant reçu une formation vétérinaire en fonction de leur faculté | 80 |
| Figure 20 : Pharmaciens ayant suivi une formation sur la pharmacie vétérinaire en dehors de leur cursus universitaire | 81 |
| Figure 21 : Répartition des pharmaciens envisageant de suivre une formation dans les 2 prochaines années | 82 |
| Figure 22 : Répartition de l'estimation des connaissances | 82 |
| Figure 23 : Estimation des connaissances en fonction de la formation universitaire | 83 |
| Figure 24 : Répartition des pharmaciens disposant de moyens d'information sur la pharmacie vétérinaire | 83 |
| Figure 25 : Répartition de la fréquence de dispensation d'une ordonnance destinée à un animal de compagnie | 84 |
| Figure 26: Fréquence de dispensation des ordonnances vétérinaires en fonction de la zone d'activité | 85 |
| Figure 27 : Répartition de la fréquence de sollicitation pour un conseil destiné à un animal de compagnie | 85 |
| Figure 28: Fréquence de sollicitation pour un conseil vétérinaire en fonction de la zone d'activité | 86 |
| Figure 29 : Répartition de la fréquence des pharmaciens présentant des difficultés d'analyse d'ordonnance comportant des spécialités à usage vétérinaire | 87 |
| Figure 30 : Difficulté d'analyse d'une ordonnance en fonction de l'estimation des connaissances sur la pharmacie vétérinaire | 87 |
| Figure 31 : Répartition de la fréquence des pharmaciens présentant des difficultés de conseils de spécialités à usage vétérinaire | 88 |
| Figure 32 : Difficulté de conseil de spécialités vétérinaires en fonction de l'estimation des connaissances sur la pharmacie vétérinaire | 88 |
| Figure 33 : Répartition de la fréquence des pharmaciens présentant des difficultés de dispensation de spécialités humaines à usage vétérinaire | 89 |

GLOSSAIRE

CSP : Code de la Santé Publique

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

EMEA : European Medicines Agency

ASMR / SMR : Amélioration du Service Médical Rendu / Service Médical Rendu

HAS : Haute Autorité de Santé

SS : Sécurité Sociale

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

JO : Journal Officiel

ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail

CVMP : Committee for Medicinal Products for Veterinary Use

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

VICH : International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products

ICH : International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use

INTRODUCTION

La fonction essentielle d'un pharmacien d'officine est de dispenser un médicament à un patient. L'acte de dispensation est la raison d'être de l'officine. C'est ce qui la distingue d'un simple distributeur ou d'un commerce où l'on vend un produit avec, seulement, quelques mots d'accompagnement. Le Code de Déontologie du pharmacien précise qu'il doit assurer cet acte de dispensation du médicament en associant l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe, la préparation éventuelle des doses à administrer et la mise à disposition des informations nécessaires au bon usage du médicament. Il a également un devoir de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas de prescription médicale. Cette activité nécessite la même vigilance du pharmacien que celles décrites précédemment et relève d'une responsabilité identique. La dispensation pharmaceutique, grâce à leur formation scientifique et à leur éthique, est un monopole de compétence du pharmacien. Cependant, le pharmacien n'est pas seulement sollicité pour ses connaissances sur le médicament humain. Il l'est aussi pour le médicament vétérinaire et ce rôle s'est renforcé par l'arrêté du 24 avril 2007.

En 2007, le nombre d'animaux de compagnie en France était estimé à 66,86 millions dont 10,6 millions de chats et 9,26 millions de chiens. Cela signifie que plus d'un patient sur deux, pénétrant dans une officine chaque jour, possède au moins un animal domestique. De plus en plus soucieux de la santé et du bien-être de leur compagnon, les propriétaires d'animaux s'en remettent aux vétérinaires pour leurs soins mais également au pharmacien qui est un interlocuteur de choix en matière de conseils médicamenteux.

L'objectif de cette thèse est de définir si le pharmacien dispose des connaissances et d'une formation suffisante pour être pleinement compétent dans la dispensation du médicament vétérinaire. Ainsi, nous présenterons, tout d'abord, les définitions et les dispositions réglementaires que le pharmacien se doit de connaître pour une bonne dispensation. Une deuxième partie exposera des exemples de spécificité du modèle animal en insistant sur les dangers d'une transposition des acquis du modèle humain sur l'animal. Ces exemples seront appuyés par la présentation de traitements destinés au chien et/ou au chat pouvant être délivrés sur prescription ou suite à un conseil. Enfin, la troisième partie de cette thèse détaillera les formations reçues par le pharmacien et le vétérinaire lors de leur cursus universitaire afin d'en déterminer les points forts et les points faibles. Nous verrons également quelles sont les ressources possibles pour un pharmacien qui souhaiterait approfondir ses connaissances et son ressenti face aux demandes vétérinaires auxquelles il peut être confronté dans sa pratique officinale, par le biais d'une enquête.

PARTIE I : PRÉSENTATION DU MEDICAMENT VÉTÉRINAIRE

I. CADRE LÉGISLATIF ET RÈGLEMENTAIRE GÉNÉRAL

La réglementation de la pharmacie vétérinaire a été introduite en France par la loi n°75-049 sur la pharmacie vétérinaire de mai 1975 (1). Depuis 1975, cette réglementation ne cesse d'évoluer afin de garantir la qualité des médicaments vétérinaires et un niveau de sécurisation élevé de leur utilisation. Bien que cette réglementation soit très proche de celle qui régit le médicament humain, le médicament vétérinaire bénéficie d'un cadre réglementaire propre avec des exigences spécifiques qui doivent être connues et maîtrisées par les acteurs de la pharmacie vétérinaire. La gestion du médicament vétérinaire est un enjeu de santé publique. Le pharmacien d'officine, communément reconnu comme le spécialiste du médicament, fait partie intégrante du circuit du médicament vétérinaire. C'est pourquoi, il convient de définir précisément ce produit ainsi que la législation qui l'encadre.

I.1. Définitions

I.1.1. Définitions générales

Le médicament est défini, de manière générale, dans l'article L5111-1 du Code de la Santé Publique (2). Cette première définition est commune au médicament humain et au médicament vétérinaire.

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance, ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. » Le médicament vétérinaire se définit donc, comme décrit dans l'article L5141-1 du CSP (2), de la manière suivante : « (...), tout médicament destiné à l'animal tel que défini à l'article L5111-1. » Le médicament vétérinaire présente ainsi de grandes similitudes et les mêmes finalités que le médicament humain.

L'article L5111-2 du CSP (2) définit la spécialité pharmaceutique, forme médicamenteuse la plus couramment présente sur le marché, comme « (...) tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale ». Il existe également une correspondance spécifique pour la spécialité pharmaceutique vétérinaire destinée à l'animal dans l'article L5141-1 du CSP (2).

I.1.2. Définitions particulières liées au médicament vétérinaire

A l'image du médicament humain, il existe des catégories spécifiques de médicaments vétérinaires décrites dans l'article L5141-2 du Code de la Santé Publique (2). Dans le cadre de ce travail, seules les catégories de médicaments vétérinaires concernant l'activité des pharmaciens d'officine seront présentées.

- Les médicaments vétérinaires antiparasitaires

Ils se définissent comme « tout produit antiparasitaire à usage vétérinaire.» Les antiparasitaires externes sont, pour la plupart non soumis à prescription et sont, de ce fait, les médicaments vétérinaires les plus vendus en officine (3).

- Les médicaments homéopathiques vétérinaires.

Il s'agit de « tout médicament vétérinaire obtenu à partir de substances appelées, souches homéopathiques, selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée européenne, la pharmacopée française ou, à défaut, par les pharmacopées utilisées de façon officielle dans un autre Etat membre de l'union Européenne (...). La société Boiron, spécialisée dans la fabrication de médicaments homéopathiques à usage humain, propose également une gamme de dix produits spécifiquement conçues pour les animaux de compagnie (4).

- Le médicament générique vétérinaire

Sa définition est similaire à celle du médicament générique humain.

« tout médicament vétérinaire qui, sans préjudice des dispositions des articles L. 611-2 et suivants du code de la propriété intellectuelle, a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs et la même forme pharmaceutique qu'un médicament vétérinaire dit de référence et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence est démontrée par des études de biodisponibilités appropriées. » Le marché du médicament générique vétérinaire ne connaît qu'une progression limitée par rapport au médicament générique humain. Les marques de spécialités vétérinaires sont fortement ancrées dans le marché et ont une importance significative pour ces traitements, qui sont financés directement par les propriétaires d'animaux (5) et qui ne sont pas soumis au circuit de remboursement par la Sécurité Sociale.

- Les préparations extemporanées vétérinaires

Elles sont de deux types : magistrale ou officinale.

Une préparation magistrale vétérinaire est « une préparation extemporanée vétérinaire réalisée selon une prescription destinée à un animal ou à des animaux d'une même exploitation ». « Tout médicament vétérinaire préparé en pharmacie inscrit à la pharmacopée ou au formulaire national et destiné à être délivré directement à l'utilisateur finale » est une préparation officinale vétérinaire. Le pharmacien d'officine est autorisé à réaliser ces deux préparations selon l'article L5143-2 du CSP (2), sous réserve de la présentation d'une prescription et en respectant les bonnes pratiques de préparation.

I.1.3. Substances entrant dans la composition des médicaments vétérinaires

La législation française encadre également les substances susceptibles d'entrer dans la fabrication des médicaments vétérinaires. Cette réglementation est importante car elle conditionne les modalités de détention et de délivrance de certains médicaments vétérinaires. L'article L5144-1 du CSP (2) liste les substances faisant l'objet d'obligations particulières. Le pharmacien d'officine, dans le cadre de son activité auprès des animaux de compagnie, peut être confronté aux substances suivantes :

- Les « matières virulentes et produits d'origine antimicrobienne »
- Les « substances d'origine organique »
- Les « substances à activité anabolisante, anticatabolisante ou bêta-agoniste »
- Les « substances vénéneuses ». Les substances vénéneuses sont définies dans l'article L5132-1 du CSP (2). Cet article s'adresse aussi bien aux substances vénéneuses contenues dans les médicaments vétérinaires que dans les médicaments humains. « Sont comprises comme substances vénéneuses : les substances stupéfiantes, les substances psychotropes, les substances inscrites sur la liste I et la liste II définies à l'article L5132-6. »

Tout comme pour le médicament humain, le pharmacien doit être vigilant sur l'appartenance de la spécialité vétérinaire qu'il délivre, à une liste. Les produits listés sont soumis à des règles de prescription / délivrance strictes qui seront détaillées dans la partie I.II.1. Les listes I et II comprennent les substances suivantes :

- « Certaines substances classées dangereuses pour la santé conformément à l'article L1342-2. » Les explosibles, les comburants, les substances extrêmement inflammables, les substances inflammables, très toxiques, toxiques, nocives, corrosives, irritantes, sensibilisantes, cancérogènes (de catégorie 1 à 3), mutagènes (de catégorie 1 à 3), toxiques pour la reproduction (de catégorie 1 à 3) et dangereuses pour l'environnement sont classées comme substances dangereuses (2).
- « Les médicaments susceptibles de présenter directement ou indirectement un danger pour la santé,
- les médicaments à usage humain contenant des substances dont l'activité ou les effets indésirables nécessitent une surveillance médicale ;
- tout autre produit ou substance présentant pour la santé des risques directs ou indirects.»

« La liste I comprend les substances ou préparations, et les médicaments et produits présentant les risques les plus élevés pour la santé »

- Les « produits dont les effets sont susceptibles d'être à l'origine d'une contravention à la législation sur les fraudes.»

I.2. Les autorités de tutelle du médicament vétérinaire

I.2.1. Au niveau national

a) Le médicament humain

En France, le médicament humain est sous la responsabilité de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, l'ANSM (anciennement dénommée l'AFSSAPS : Agence Française de la Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Elle a pour missions de garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, des premiers essais cliniques jusqu'à la phase post-AMM par le biais de la pharmacovigilance (6). Après l'obtention de l'AMM délivré par l'ANSM, les médicaments humains remboursables sont évalués par différentes instances françaises avant d'être mis sur le marché.

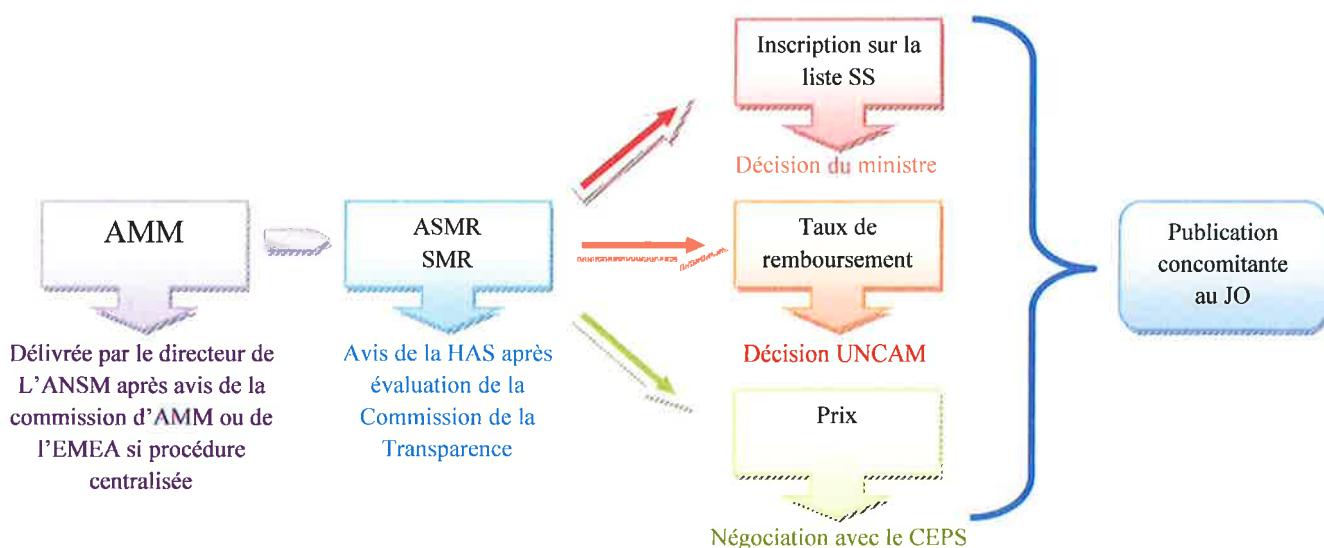


Figure 1 : Circuit administratif des médicaments humains remboursables (7)

b) Le médicament vétérinaire

Le médicament vétérinaire dispose de sa propre autorité compétente en France. Il s'agit de l'ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire, au sein de l'ANSES : l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (précédemment appelé AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments). Les missions de l'ANMV s'organisent autour de trois axes principaux (8) :

- L'évaluation des dossiers d'AMM et des dossiers européens sur les limites maximales des résidus de médicaments vétérinaires dans les denrées animales (cette mission concerne principalement les médicaments vétérinaires destinés aux animaux de rente).
- La surveillance des médicaments vétérinaires par le biais de la pharmacovigilance mais aussi des établissements fabricants, exploitants ou distributeurs via des inspections régulières et par le contrôle de la publicité des médicaments vétérinaires.
- L'autorisation des mises sur le marché, des essais cliniques, des ouvertures d'établissements pharmaceutiques et de l'importation, l'utilisation temporaire et l'exportation des médicaments vétérinaires.

L'ANMV se doit de garantir, comme l'ANSM, la sécurité du médicament vétérinaire avant et après sa mise sur le marché.

Le circuit administratif du médicament vétérinaire est semblable au schéma emprunté par le médicament humain à la seule différence près que le médicament vétérinaire ne dispose pas

de circuit lié au remboursement. Les prix des médicaments vétérinaires sont fixés librement par les services dédiés des établissements pharmaceutiques en fonction du coût de développement et de la tendance du marché.

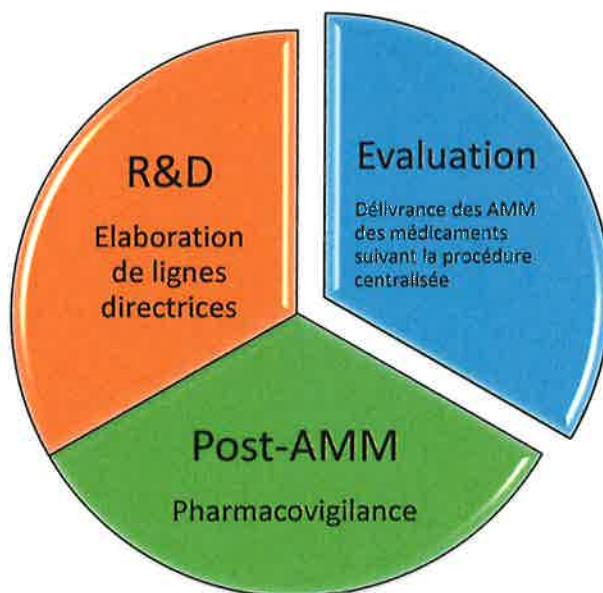
L'AMM est délivré par le directeur de l'ANMV (ANSES), après avis de la Commission Nationale des Médicaments Vétérinaires ou de l'EMA si une procédure centralisée est employée. La décision d'autorisation de mise sur le marché est ensuite publiée au Journal Officiel.

I.2.2. Au niveau Européen

a) Autorité compétente

Au niveau européen, l'autorité compétente est commune aux médicaments vétérinaires et aux médicaments humains. Il s'agit de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA : European Medicines Agency). La base juridique de cette agence est définie dans le règlement (CE) n°726/2004 qui établit et harmonise les procédures d'autorisations et de surveillance des médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'Union Européenne (9).

Au sein de l'Agence Européenne des Médicaments, les médicaments vétérinaires et les médicaments humains disposent chacun de leur comité spécifique, le comité des médicaments vétérinaires (CVMP : Committee for Medicinal Products for Veterinary Use) et le comité des médicaments humains (CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use) (10). Les principales missions du CVMP sont résumées dans la figure 2 ci-dessous.



b) Procédures d'enregistrement

L'agence européenne est principalement sollicitée dans la procédure d'enregistrement dite « centralisée ».

Les procédures d'enregistrement des médicaments vétérinaires sont communes à celles employées pour les médicaments humains. Elles sont au nombre de quatre (12).

- La procédure nationale (décrise dans le paragraphe précédent). L'AMM est délivrée pour le pays dans laquelle la procédure a été initiée

- La procédure centralisée. L'AMM est valable dans tous les pays de l'Union Européenne.



Figure 3 : Résumé de la procédure centralisée

- La procédure de reconnaissance mutuelle. Le dossier d'AMM du produit est examiné par un « Etat Membre de Référence ». Celui-ci autorise la mise sur le marché du médicament et émet un rapport d'évaluation qu'il soumet aux autres Etats Membres, choisis par le demandeur d'AMM, avec une copie du dossier d'AMM. A l'aide de ces documents, les Etats Membres peuvent reconnaître mutuellement la décision de l'Etat Membre de Référence et enregistrer le médicament.

- La procédure décentralisée. Contrairement à la procédure de reconnaissance mutuelle, cette procédure n'exige pas l'obtention d'une première AMM dans un état membre. Un Etat Membre de Référence est choisi pour réaliser une évaluation scientifique du médicament. Cet Etat rédige un rapport. Les autorités des Etats Membres sélectionnées par le demandeur d'AMM reçoivent le rapport et une copie du dossier d'AMM. Ceux-ci peuvent reconnaître mutuellement la première décision émise par l'Etat Membre de référence ou aboutir à un accord mutuel grâce à des discussions.

I.3. Particularités du médicament vétérinaire

I.3.1. L'industrie du médicament vétérinaire

a) Le responsable pharmaceutique

L'industrie du médicament vétérinaire est soumise aux mêmes obligations que celle du médicament humain. L'ouverture d'un établissement pharmaceutique vétérinaire doit être autorisée par l'autorité compétente, l'ANSES selon l'article L5142-2 du CSP (2). L'ensemble des opérations pharmaceutiques vétérinaires est sous la tutelle d'un pharmacien ou d'un vétérinaire responsable (article R5142-35 du CSP), inscrit à l'Ordre professionnel qui lui correspond, à la différence de l'industrie pharmaceutique de médicaments humains pour laquelle, seul un pharmacien responsable est autorisé. L'article R5142-35 du CSP définit les principales fonctions du responsable pharmaceutique :

- Il a autorité sur les pharmaciens ou vétérinaires délégués et adjoints.
- Il désigne les pharmaciens ou vétérinaires délégués intérimaires.
- Il participe à l'élaboration des programmes de recherches et d'études
- Il signe les demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché après lecture du dossier attenant.
- Il doit signaler à l'entreprise toute entrave à ces attributions.
- Il est tenu de garantir la bonne conservation, l'intégrité et la sécurité du médicament vétérinaire pendant son transport
- Ils supervisent les différentes fonctions pharmaceutiques de l'entreprise comme la fabrication, la pharmacovigilance, la libération et le retrait des lots, les exportations/importations des médicaments, etc.

Tant pour les industries pharmaceutiques à visée humaine ou vétérinaire, le responsable pharmaceutique occupe un poste central dans la production de médicament.

b) Les Bonnes Pratiques de Fabrication

Quel que soit leur destinée, humaine ou vétérinaire, les activités exercées dans une industrie pharmaceutique sont soumises à des bonnes pratiques dont les principes sont définis par l'autorité compétente de chaque filière. Ainsi l'article L5142-3 du CSP énonce que la fabrication, l'importation et la distribution en gros des médicaments vétérinaires sont régies par des bonnes pratiques dont les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) qui garantissent la traçabilité de toutes les opérations de production. Les BPF dictent des principes généraux centrés sur la notion de qualité associée à la fabrication de médicaments. Chaque entreprise pharmaceutique est libre d'employer des méthodes appropriées à son activité pour atteindre les objectifs de ces principes généraux. Les principes généraux des BPF sont communs aux médicaments humains et vétérinaires quant à la gestion de la qualité, à l'organisation, à la conception des établissements, à la conduite des fabrications, au personnel et à la documentation. Cependant, les BPF contiennent également des lignes directrices particulières, plus techniques, qui ne sont pas toutes transposables d'une activité à l'autre. Il existe donc des Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments à usage humain et des Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments vétérinaires. La ligne directrice particulière concernant la fabrication de médicaments à usage vétérinaire autres que les médicaments immunologiques tels que les prémélanges médicamenteux, les ectoparasiticides et les médicaments vétérinaires

contenant des substances sensibilisantes ou toxiques, a été ajouté aux BPF de médicaments vétérinaires (13) et les lignes directrices particulières sur la fabrication des médicaments radiopharmaceutiques, de préparations pressurisées en aérosol à inhale, des médicaments expérimentaux et des médicaments dérivés du sang ou du plasma humain n'ont pas été intégrées (14).

I.3.2. La mise sur le marché

Pour être mis sur le marché, un médicament doit être autorisé par l'autorité compétente. La soumission de la demande à l'autorité compétente se fait par le biais du dossier d'AMM. Le médicament vétérinaire est également soumis à cette prérogative. Il est cependant, l'objet de dispositions supplémentaires qui lui sont propres, pour renforcer la qualité, la sécurité et l'innocuité de son utilisation. D'un autre point de vue, ces dispositions rendent l'exercice d'écriture du dossier d'AMM d'un médicament vétérinaire d'autant plus contraignant.

a) Contenu du dossier d'AMM

Le contenu du dossier d'AMM d'un médicament vétérinaire est défini par la règlementation Européenne dans l'annexe I de la Directive 2001/82/EC. L'accroissement des exigences au niveau de la qualité et de la sécurité du médicament vétérinaire ont amené les industries pharmaceutiques à fournir des études de plus en plus spécifiques. La constitution du dossier d'AMM d'un médicament vétérinaire est de qualité égale à celle du médicament humain. Le tableau 1 résume les contenus des dossiers d'AMM.

Il existe des différences non négligeables entre ces deux contenus car le médicament vétérinaire présente des obligations de sécurité vis-à-vis de l'animal mais également vis-à-vis de l'utilisateur (personne qui administre le médicament), de l'environnement et du consommateur (pour les animaux producteurs de denrées). A titre informatif, un dossier d'AMM, rédigé pour un médicament destiné à une espèce spécifique, soumis aux autorités pour un enregistrement avec une procédure nationale comprend entre 5 000 et 10 000 pages. Pour un enregistrement d'un médicament vétérinaire dans plusieurs pays de l'Union Européenne, le dossier peut contenir jusqu'à 500 000 pages (Source IFAH(12)).

| Parties | Santé humaine (selon l'annexe I de la Directive 2001/83/EC consolidée) | Parties | Santé animale (selon l'annexe I de la Directive 2001/82/EC) |
|-------------------|--|-------------------|--|
| Partie I | A Données administratives B RCP, étiquettes et notices C Rapports d'experts | Partie I | A Données administratives B RCP C Rapports d'experts |
| Partie II | Comprend les résumés principaux Documentation qualité, essais non-cliniques, essais cliniques présentés par les experts | Partie II | Documentation qualité et partie CMC (Chemical, Manufacturing, Control) A Composition qualitative et quantitative B Description du mode de fabrication C Contrôle des matières premières D Mesures spécifiques concernant la prévention des encéphalopathies spongiformes animales E Contrôles des produits intermédiaires F Contrôle du produit fini G Essais de stabilité. H Organismes Génétiquement Modifiés Autres |
| Partie III | Documentation chimique, pharmaceutique et biologique Matières actives, procédé de fabrication et contrôles, contrôles des matières premières, paramètres critiques, validation du procédé, caractérisation, impuretés, spécifications et procédures analytiques. Développement pharmaceutique, stabilité, analytique, spécifications, excipient, packaging, équipement. | Partie III | Etudes de sécurité A Etudes de sécurité et documentation afférentes. Pharmacologie : ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion) Toxicologie: dose unique, répétée, tolérance, reproduction, génétique, cancérogène, exceptions. B Etudes des résidus Résidus, quantité journalière ingérée acceptable (ADI), Limites maximales résiduelles (LMR), temps de retrait (nécessaire pour les médicaments vétérinaires destinés à des animaux producteurs d'aliments) |
| Partie IV | Etudes non cliniques 4 rapports sur les études non cliniques.. Les études d'efficacité. Documentation préclinique et clinique, pharmacologie, pharmacocinétique, toxicologie, références. | Partie IV | Etudes d'efficacité Principes généraux. Conduite des essais. Exigences générales. Etudes de laboratoire. Etude sur le terrain. |
| Partie V | Parties cliniques Rapports Bibliographie | Partie V | Renseignements et documents Introduction. Etudes de laboratoire. Etude sur le terrain. Bibliographie |

Tableau 1 : Comparaison du contenu des dossiers d'AMM en santé humaine et animale (15) (16).

b) Contrainte spécifique à la santé animale

Le contenu du dossier d'AMM présenté précédemment nous indique l'importance du coût et des efforts de recherche et développement que doit fournir une industrie pharmaceutique vétérinaire pour garantir la qualité, la sécurité et l'innocuité du produit nécessaire à sa mise sur le marché. En santé animale, il existe également une contrainte face à la diversité des espèces qui la compose. Cette diversité des espèces entraîne une dispersion des moyens avec une nécessité de développer un même médicament dans des formes galéniques différentes, avec des volumes très variables pour pouvoir être utilisé par le plus grand nombre d'espèces, dans des conditions adéquates. Ceci alourdit les dossiers d'AMM qui doivent fournir d'autant plus d'expertises et d'essais. De plus, au sein de la santé animale, une distinction majeure est à faire entre les animaux de rente et les animaux de compagnie. Les animaux de compagnie sont urbains avec des pathologies qui se rapprochent de plus en plus de celles de l'homme (obésité, arthrose, cancer, dépression...) alors que pour les animaux de rente, le caractère économique prédomine.

I.3.3.Les points de sécurité

Le médicament vétérinaire doit être sûr et efficace pour l'animal mais il a également des obligations de sécurité vis-à-vis de l'utilisateur, de l'environnement et du consommateur dans le cas des animaux producteurs de denrées alimentaires. Le sujet de cette thèse étant centré sur les animaux de compagnie, ce dernier point ne sera donc pas abordé.

a) L'animal

Le médicament vétérinaire est destiné à être administré à l'animal. Il est donc naturel d'évaluer la sécurité du produit sur ce dernier. Durant la phase de développement, les produits sont rigoureusement étudiés pour détecter tous les effets secondaires et/ou indésirables possibles, lors d'administration unique et répétée. Les symptômes d'un surdosage sont également scrupuleusement évalués afin de déterminer avec précision la dose et la durée recommandée du traitement.

b) L'utilisateur

Le médicament vétérinaire ne s'adresse pas à un patient unique mais plutôt à un couple de patient : utilisateur – animal. La prise et l'observance d'un traitement avec un médicament vétérinaire ne peut se réaliser que grâce à l'intervention d'une tierce personne, bien souvent le propriétaire ou le vétérinaire. L'évaluation de la sécurité du médicament doit prendre en compte l'administrateur (17). L'estimation de l'exposition, l'identification et la caractérisation de l'effet indésirable éventuel, l'évaluation du risque et sa gestion sont déterminées vis-à-vis de l'homme et leurs communications doivent être assurées via le RCP et les précautions d'utilisation inscrites sur l'étiquetage du médicament. De plus, les effets du produit sur l'utilisateur font partie intégrante de la pharmacovigilance vétérinaire.

c) L'environnement

Le médicament vétérinaire se doit d'être sûr pour l'environnement. Le produit et les excréments des animaux traités sont également évalués pour mesurer un impact potentiel sur l'environnement.

Les effets thérapeutiques positifs du médicament face aux risques possibles pour l'animal de compagnie, l'utilisateur et l'environnement constituent la balance « bénéfice/risque » du médicament vétérinaire.

I.3.4. Focus sur l'écotoxicité

L'innocuité du médicament vétérinaire pour l'environnement a été introduite en Europe en 1992. La directive européenne n°2001/82/CE sur le code communautaire relatifs aux médicaments vétérinaires indique également « l'obligation d'effectuer une évaluation de l'écotoxicité pour toute demande d'Autorisation de Mise sur le Marché ». L'Evaluation du Risque Environnemental (ERA : Environmental Risk Assessment) est encadrée par deux lignes directrices internationales émises par le VICH (équivalent de l'ICH pour les médicaments humains).

L'évaluation du risque environnemental pour le médicament vétérinaire, se déroule en deux étapes (18). La première phase est destinée à évaluer la potentielle exposition de l'environnement au médicament vétérinaire. Un arbre décisionnel est disponible à cet effet dans la ligne directrice VICH GL6 : phase I (19) (voir annexe 1). En fonction des réponses données aux différentes questions concernant la nature du médicament, son mode d'utilisation et les espèces auxquelles il est destiné, il est possible d'établir si le médicament vétérinaire aura un impact sur l'environnement et s'il doit être soumis à des études plus approfondies pour caractériser son écotoxicité. La fin de l'arbre décisionnel prévoit un calcul théorique de concentrations en principe actif dans le sol (PEC_{sol} : Predicted Environmental Concentration) qui est comparé à une valeur seuil de 100 µg par kilogramme de sol. Si les concentrations en principes actifs dans le sol sont supérieures à cette valeur seuil, le médicament vétérinaire doit être soumis à une évaluation de phase II comme décrit dans la ligne directrice VICH GL38 : Phase II (20). La phase II est une phase expérimentale où l'impact du principe actif, mais aussi de ses métabolites s'ils représentent plus de 10% de la dose administrée, sur les organismes (animaux, végétaux) vivants dans différents compartiments (eau, sol, sédiments,...), est évalué suite aux calculs de PEC dans les différents compartiments. La phase II différencie trois sections selon si le médicament vétérinaire est destiné à l'aquaculture, aux animaux élevés de façon intensive ou des animaux élevés en pâture. Des expériences et des calculs spécifiques à chaque section sont réalisés et les résultats sont comparés à des valeurs seuils. Si le risque environnemental est jugé trop important à la fin de cette évaluation, l'Autorisation de Mise sur le Marché peut être refusée.

De manière générale, l'impact environnemental des médicaments vétérinaires destinés aux animaux de compagnie est considéré comme négligeable. Leur évaluation s'arrête à la question 3 de l'arbre décisionnel. La phase I est suffisante pour évaluer le risque faible de ces produits. Cependant, il existe une exception pour les antiparasitaires externes destinés aux chiens, pour lesquels une évaluation de phase II pour les organismes aquatiques est requise (cas du chien se baignant dans les mares et rivières).

Le médicament vétérinaire présente des similitudes fortes avec le médicament humain. Ils partagent la même définition dans le Code de la Santé Publique et le même type de parcours administratif pour la mise sur le marché (AMM, procédure d'enregistrement, pharmacovigilance, etc). Les finalités biologiques de ces deux produits sont identiques qu'ils soient curatifs, préventifs, pour le diagnostic médical, ou utilisés en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques. Le développement de ces produits utilise les mêmes sciences que sont la pharmacologie et la toxicologie. Il n'est d'ailleurs pas surprenant de retrouver les mêmes firmes pharmaceutiques au sein de ces deux filières (Pfizer, Bayer, Janssen, Lilly, Novartis, etc ont développé des divisions au sein de leur entreprise destinés à la santé animale). Le médicament vétérinaire fait partie des enjeux de santé publique avec des contraintes règlementaires supplémentaires pour la sécurisation des produits vis-à-vis des utilisateurs et des consommateurs (animaux de rente), la garantie d'une absence d'influence sur la santé humaine (antibiorésistance, zoonoses, etc) et le respect de l'environnement. Le médicament vétérinaire a également des contraintes économiques, son marché est 20 fois inférieur à celui du marché humain (21), et des contraintes techniques et scientifiques de par la multiplicité des espèces.

II. LE MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE DANS LA PRATIQUE OFFICINALE

L'activité officinale couvre tant la médecine humaine que vétérinaire. La part de cette dernière, bien que faible, ne doit cependant pas être négligée. Le diagnostic vétérinaire et les soins aux animaux sont prodigués par les vétérinaires praticiens mais le pharmacien peut être amené, dans l'exercice de ses fonctions, à délivrer des spécialités vétérinaires, avec ou sans ordonnance. Cette activité est encadrée par des dispositions réglementaires qu'il convient de connaître et de présenter.

II.1. Modalités de prescription / délivrance

II.1.1. Les ayants-droits

L'article L5143-2 du CSP (2) définit les ayants-droits en matière de médicaments vétérinaires. Il est écrit que « Seuls peuvent préparer extemporanément, détenir en vue de leur cession aux utilisateurs et délivrer au détail, à titre gratuit ou onéreux, les médicaments vétérinaires :

- Les pharmaciens titulaires d'une officine
- Les vétérinaires, sans qu'ils aient le droit de tenir officine ouverte (...), lorsqu'il s'agit des animaux auxquels ils donnent personnellement leurs soins ou dont la surveillance sanitaire et les soins leur sont régulièrement confiés. »

L'article L5143-6 du CSP énonce, par ailleurs, que certains groupements agréés peuvent détenir et délivrer à leurs membres des médicaments vétérinaires, à l'exception de ceux qui contiennent les substances qui font l'objet d'obligations particulières, décrites dans l'article L5144-1. L'article L5143-8 précise que « l'acquisition, la détention et la délivrance des médicaments vétérinaires détenus par les groupements (...) doivent être faites sous le contrôle d'un vétérinaire ou d'un pharmacien participant effectivement à la direction technique du groupement. »

Le pharmacien est pleinement impliqué dans l'exercice de la pharmacie vétérinaire. Il est placé en première position des ayants-droits pour la détention des médicaments vétérinaires. Le vétérinaire, quant à lui, est interdit de tenir « officine ouverte » ce qui implique que les médicaments vétérinaires qu'il détient, sont réservés aux animaux qu'ils auscultent régulièrement et pour des indications strictement en lien avec le motif de la consultation (article R5141-112-1 du CSP). Le décret n°2007-596 du 24 avril 2007 (22) renforce la place du pharmacien comme acteur dans le circuit de délivrance du médicament vétérinaire. Il doit être le spécialiste du médicament vétérinaire autant que celui du médicament humain. Ceci induit des règles de prescription / délivrance que le pharmacien se doit de maîtriser et que nous allons présenter.

II.1.2. La prescription

a) Les médicaments non soumis à prescription

Certains médicaments vétérinaires peuvent être délivrés sans prescription lorsque qu'ils ne contiennent pas de substances classées dans la liste I ou dans la liste II ou comme stupéfiants. L'article R5132-2 du CSP prévoit également que les médicaments vétérinaires contenant des substances classées peuvent être délivrés sans ordonnance, à condition que les substances classées qu'ils renferment soit à des doses ou des concentrations dites exonérées. L'exonération des substances vénéneuses destinées à la médecine vétérinaire fait l'objet de plusieurs arrêtés, notamment celui du 8 août 2012 (modifiant l'arrêté du 24 avril 2012 portant exonération de la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine vétérinaire), qui définissent la forme pharmaceutique concernée, la concentration maximale, la dose limite par unité de prise et la quantité maximale de substance pouvant être remise au public sans nécessité d'une ordonnance. Cette opération est, cependant, réservée aux ayants-droits seulement.

L'article L5243-2 du CSP précise également que certains antiparasitaires externes destinés aux animaux de compagnie peuvent être détenus et cédés aux utilisateurs par des non ayants-droits à l'exception des produits soumis à prescription obligatoire par un vétérinaire ou ceux dont l'AMM indique qu'ils ne peuvent pas être appliqués en l'état sur l'animal.

b) Les médicaments soumis à prescription

Les médicaments soumis à prescription obligatoire par un vétérinaire sont décrits dans l'article L5143-5 du CSP. Il s'agit :

- Des médicaments contenant des substances vénéneuses à l'exception des médicaments qui contiennent ces substances à des doses ou des concentrations exonérées ;
- Les médicaments vétérinaires destinés à une utilisation hors-AMM lorsqu'il n'existe pas de spécialités vétérinaires appropriées, les médicaments à usage humain et les préparations magistrales vétérinaires ;
- Les médicaments vétérinaires qui contiennent une nouvelle substance active dont l'usage est autorisé depuis moins de 5 ans.

L'ordonnance établit par le vétérinaire ne peut contenir que la quantité nécessaire au traitement.

c) Les règles de prescription

Une prescription n'est valide que si elle est rédigée en respectant les dispositions de l'article R5141-111 du CSP. Les mentions suivantes doivent apparaître lisiblement :

- Nom, prénom et adresse du vétérinaire, son numéro d'inscription à l'ordre et sa signature ;
- Nom, prénom et adresse du propriétaire des animaux ;
- Date de la prescription et date de la dernière visite si elles sont différentes ;
- Identification de l'animal par son espèce, son âge, son sexe, son nom ou numéro d'immatriculation ou tout autre moyen d'identification ;

- La dénomination ou la formule du médicament vétérinaire ;
- La posologie, la quantité prescrite et la durée du traitement ;
- La voie d'administration.

L'ordonnance est valable pour une durée maximale de un an. Au cours de cette période, elle peut être renouvelée sous certaines conditions.

II.1.3. La délivrance

L'exécution d'une ordonnance ou la délivrance d'un médicament est un exercice qui concerne pleinement le pharmacien d'officine. Lorsque le pharmacien est sollicité pour délivrer un médicament vétérinaire, il doit se conformer à certaines dispositions légales telles que celles décrites dans l'article R5141-112 du CSP. Le pharmacien doit transcrire la délivrance sur un registre appelé ordonnancier ou « l'enregistrer par tout système approprié ne permettant aucune modification des données qu'il contient après validation de l'enregistrement. » Les données doivent figurer sur deux supports distincts, l'un doit être directement accessible, l'autre doit être archivé. Les transcriptions sur l'ordonnancier doivent comporter les mentions suivantes (23):

- Un numéro d'ordre ;
- Le nom, prénom et adresse du propriétaire des animaux ou la mention « à usage vétérinaire » ;
- Le nom ou la formule du médicament ;
- La quantité délivrée ;
- Le nom du prescripteur ;
- La date de la délivrance ;
- Le numéro de lot du médicament ;
- La mention : « médicaments remis par... » avec l'indication du nom de l'intermédiaire qui remet les médicaments.

Le pharmacien doit, au moins une fois par an, vérifier la liste des médicaments entrés et sortis avec celle des médicaments encore présents en stock. Toute divergence doit faire l'objet d'un rapport. Les registres et enregistrements informatisés doivent être conservés par le pharmacien pendant une durée de 10 ans et doivent pouvoir être présenté aux autorités d'inspection, si elles en font la demande.

Le pharmacien doit également reporter sur l'ordonnance qui sera remise au propriétaire de l'animal, la date de délivrance, le numéro d'ordre sous lequel la délivrance a été transcrise ou enregistrée, la quantité délivrée et le nom et l'adresse de son officine et sur le médicament lui-même, ses noms et adresse, le numéro d'ordre et la posologie. Lorsque le pharmacien délivre un médicament à usage humain pour un animal, il doit en plus, éliminer les étiquettes de la Sécurité Sociale et apposer la mention « usage vétérinaire » (article L514-9 du CSP).

Les exigences légales lors de l'exécution d'une ordonnance comportant des spécialités classées comme stupéfiantes, sont similaires à celles appliquées pour la délivrance à l'homme.

II.1.4. Notions de renouvellement

Le renouvellement correspond à une nouvelle délivrance de médicaments vétérinaires à partir d'une ordonnance ayant déjà fait l'objet d'une délivrance antérieure. Ce renouvellement est soumis à certaines conditions (24).

- Les médicaments vétérinaires renouvelés doivent être utilisés pour le traitement de l'animal identifié sur l'ordonnance ;
- Le renouvellement est limité à un an et peut être effectué par tous les ayants-droits décrits à l'article L5143-2 ;
- Pour la majorité des médicaments, la quantité maximale de médicaments délivrés ne peut dépasser un mois de traitement ;
- Le renouvellement ne peut intervenir qu'après un délai déterminé en fonction de la posologie et des quantités précédemment délivrées ;
- Pour les médicaments renfermant des substances spécifiques, le renouvellement est alors strictement encadré comme décrit dans le tableau 2.

| Catégories de substances | Renouvelable | Non renouvelable |
|--|---|--|
| Liste I des substances vénéneuses (cadre rouge sur l'étiquetage) | | Non renouvelable sauf indication écrite du prescripteur précisant le nombre de renouvellements ou la durée du traitement |
| Liste II des substances vénéneuses (cadre vert sur l'étiquetage) | Renouvelable pendant un an sauf interdiction écrite du prescripteur | |
| Substances à activité anabolisante, anticatabolique ou bêta-agoniste | | Non renouvelable (article R5141-111 du CSP) |
| Médicaments ne relevant d'aucune des catégories précitées | Renouvelable pendant un an | |

Tableau 2 : Conditions de renouvellement d'une ordonnance de médicaments vétérinaires (24)

II.2. Le principe de la cascade

Lorsqu'il n'existe pas de médicaments vétérinaires disponibles pour l'espèce considérée et pour l'indication thérapeutique donnée, le vétérinaire peut avoir recours au principe de la cascade. Il s'agit d'un arbre décisionnel qui oriente le vétérinaire dans sa démarche de prescription lorsque ce dernier est face à une impasse thérapeutique. La procédure de la cascade est définie dans le Code de la Santé Publique (article L5143-4) et dans le Code Rural (article L234-2). Le recours à cette procédure est très réglementé et elle se déroule sous la responsabilité personnelle du vétérinaire.

L'article L5143-4 précise en premier lieu, que le vétérinaire doit prescrire en priorité un médicament vétérinaire autorisé pour l'animal de l'espèce considérée et pour l'indication thérapeutique visée. Lorsqu'aucun médicament vétérinaire bénéficiant d'une AMM, d'une autorisation temporaire ou d'un enregistrement, et répondant à ces critères n'est disponible, le vétérinaire dispose, dans l'ordre, des possibilités de prescription suivantes :

- « Un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce dans la même indication thérapeutique, ou pour des animaux de la même espèce dans une indication thérapeutique différente (...) ;
- (...), un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce dans une indication thérapeutique différente (...);
- (...), soit un médicament autorisé pour l'usage humain, soit un médicament vétérinaire autorisé dans un autre état membre en vertu de la directive 2001/82/CE (...), pour la même espèce ou pour une autre espèce, pour l'affection concernée ou pour une affection différente (...);
- (...), une préparation magistrale vétérinaire.»

Le pharmacien d'officine est impliqué dans cette procédure de la cascade lorsqu'il s'agit de délivrer un médicament à usage humain. Il est le seul autorisé à délivrer ce type de produit. Le vétérinaire peut néanmoins s'approvisionner, en médicament à usage humain, chez son pharmacien et sous certaines conditions. La commande est réalisée à titre d'usage professionnel en vue d'une administration à l'animal, directement effectué par lui-même au cours de ces actes de médecine. Le vétérinaire doit rédiger une ordonnance en indiquant lisiblement les mentions suivantes (25) :

- Le nom, la qualité, le numéro d'inscription à l'Ordre lorsqu'il est tenu de s'y inscrire, son adresse, sa signature et la date de la commande ;
- La dénomination du médicament et la quantité commandée ;
- La mention « Usage professionnel».

S'il s'agit de médicament à usage humain classé dans la catégorie des stupéfiants, la quantité commandée est limitée à dix unités thérapeutiques. Pour les médicaments à usage humain et à prescription restreinte et mentionnée sur la liste fixée par l'arrêté du 7 février 2007, seul le vétérinaire est autorisé à les administrer et leur approvisionnement se fait directement auprès des établissements pharmaceutiques détenteurs de l'AMM.

Il n'est pas interdit au vétérinaire de délivrer au propriétaire, la quantité suffisante de la spécialité à usage humain, destinée à poursuivre le traitement qu'il a lui-même initialisé lors de l'auscultation.

II.3. La pharmacovigilance

II.3.1. Objectifs

La pharmacovigilance vétérinaire a été créée par décret en 1999 et est pleinement opérationnelle depuis 2002 (26). Elle fait partie des dispositions générales relatives aux médicaments vétérinaires et elle est décrite dans le Code de la Santé Publique de l'article R5141-89 à R5141-93. Les objectifs actuels de la pharmacovigilance dépassent la seule surveillance des effets indésirables des médicaments vétérinaires chez l'homme et chez l'animal. Elle représente une remontée de toutes les observations émises sur le terrain quant à l'utilisation de médicaments (à usage humain ou vétérinaire) chez l'homme et l'animal et un outil de recueil et de transmission d'informations indispensable (27).

II.3.2. Effets à déclarer

Le périmètre de la pharmacovigilance vétérinaire est très large puisqu'il englobe tous les effets suivants :

- Le signalement des effets indésirables sur les animaux suite à l'administration d'un médicament vétérinaire ou d'un médicament à usage humain dans le cadre de la cascade ;
- Le signalement des effets indésirables sur les êtres humains suite à l'administration d'un médicament vétérinaire à l'animal ;
- Le recueil d'information sur les suspicions de manque d'efficacité ;
- Les problèmes de temps d'attente et de résidus pour les médicaments destinés aux animaux de rente ;
- Les problèmes environnementaux.

II.3.3. La déclaration

La déclaration d'un effet indésirable peut être adressée par téléphone ou par courrier aux deux Centres de Pharmacovigilance français, le Centre de Pharmacovigilance de l'Ouest (CPVO) et le Centre de Pharmacovigilance de Lyon (CPVL). Le centre concerné pré-remplit la déclaration et celle-ci sera retournée au déclarant pour être complétée et validée. Elle doit ensuite être, de nouveau, envoyée au centre de Pharmacovigilance.

L'ANSES a également mis en place un système de télé-déclaration en ligne disponible sur son site internet www.anmv.anses.fr pour la notification d'effets indésirables. Elle dissocie les déclarations pour l'homme et les déclarations pour l'animal. La notification se présente sous la forme d'un formulaire qui guide le déclarant dans sa déclaration (voir annexe II). Ce formulaire se doit d'être très complet car le nombre et la qualité des informations fournis, constitue la base du système de pharmacovigilance. Le déclarant doit ainsi donner des informations complètes sur lui-même, sur l'animal, sur le propriétaire, le ou les

médicament(s) incriminés avec les modalités de prise et une description de l'effet indésirable avec son évolution. A la fin de la déclaration, le déclarant a la possibilité de donner son avis sur l'imputabilité du médicament vétérinaire (28).

II.3.4. Les acteurs de la pharmacovigilance

Le système de la pharmacovigilance repose sur la notification spontanée et il se compose (18):

- Des déclarants : Tout professionnel de santé (vétérinaire, pharmacien, professionnel de santé humaine) se doit de signaler aux centres de pharmacovigilance les effets indésirables graves dont il est informé. Il peut signaler tout autre effet indésirable, cependant, le vétérinaire, de par sa fonction, est le mieux placé pour s'apercevoir des effets indésirables non graves chez l'animal, de l'efficacité insuffisante d'un médicament ou des risques pour l'environnement et des validités de temps d'attente.
- Les exploitants de médicaments vétérinaires ont les mêmes obligations vis-à-vis de l'ANSES. Les notifications dont ils ont connaissance, doivent être enregistrées, traitées et rapportées via les rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR).
- Le département de pharmacovigilance de l'ANMV est, en partie, constitué des deux centres de pharmacovigilance. Les CPV recueillent et évaluent les informations qui leurs ont été transmis. Le centre de pharmacovigilance doit analyser la causalité entre l'effet observé et le médicament. Cette causalité est classée sous le terme ABON, A : probable, B : possible, O : Non classable et N : Improbable. L'imputabilité d'un cas n'est pas figée et évolue en fonction de l'expérience et des nouvelles pièces apportées au dossier. Le département de pharmacovigilance de l'ANMV centralise toutes les déclarations reçues et prend les mesures adéquates (modifications des notices et étiquetage, etc).
- La Commission Nationale du Médicament Vétérinaire est chargée de proposer des mesures appropriées pour améliorer la sécurité du médicament sous forme d'avis ou de communication.

L'organisation du système de pharmacovigilance français est résumée dans la figure 4.

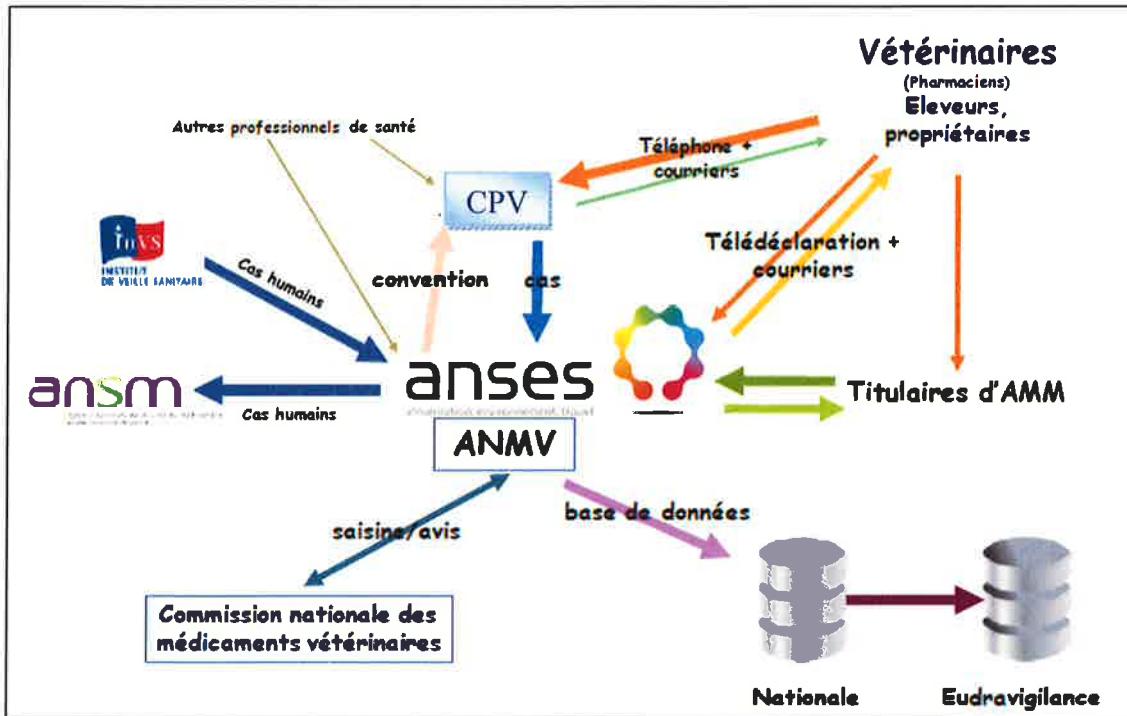


Figure 4 : Système national de pharmacovigilance vétérinaire (26)

II.3.5. Quelques chiffres

Selon le rapport annuel de pharmacovigilance vétérinaire émis par l'ANSES en octobre 2012, 2836 cas d'effets indésirables ont été recensés en 2011 dont 43% ont été jugé comme effets indésirables graves. 81% des déclarations réalisées concernaient les chats et les chiens et la classe thérapeutique la plus souvent impliquée était les antiparasitaires (36% chez le chiens et 43% chez le chat en dehors de la perméthrine).

Cette première partie de présentation du médicament vétérinaire nous indique que la pharmacie vétérinaire est une activité très réglementée. Le pharmacien, en tant qu'ayant-droit, se doit de la maîtriser et de l'appliquer.

Actuellement, le médicament vétérinaire est délivré à 65% par le vétérinaire et seulement à 5% par le pharmacien (29). Le vétérinaire occupe une place de prescripteur / pro-pharmacien. Il faut savoir que la vente de médicament vétérinaire, par un vétérinaire en zone rurale, représente plus de 65% de son chiffre d'affaires annuel hors taxes (30). Cependant, ce mode de fonctionnement occulte l'étape de double contrôle d'une ordonnance qui serait impensable en médecine humaine. Il est important de distinguer l'acte vétérinaire de prescription et l'acte pharmaceutique de délivrance. Le vétérinaire a d'ailleurs l'obligation de remettre une ordonnance physique au propriétaire de l'animal pour que ce dernier ait le choix du dispensateur.

Le pharmacien, quant à lui, se doit de délivrer un médicament avec l'analyse, le contrôle et la description des modalités de prise qui lui incombe. Il est perçu comme le spécialiste des médicaments et il est, de ce fait, un interlocuteur de choix à qui les patients font confiance et qui prodigue des conseils gratuits, avisés et de proximité. Cependant, le conseil doit s'appuyer sur des connaissances solides et appropriées qui ne font aucun doute lorsqu'il s'agit de la médecine humaine mais qui ne sont pas directement transposable à la médecine vétérinaire. La médecine vétérinaire est une science à part entière. La deuxième partie de cette thèse expose des exemples de particularité de cette science face auxquels le pharmacien doit être particulièrement vigilant lors de sa dispensation.

PARTIE II : PARTICULARITÉS DU MODÈLE ANIMAL

I. EXEMPLES DE SPÉCIFICITÉS DU MODÈLE ANIMAL

La pharmacologie des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires est sensiblement similaire. De nombreuses molécules utilisées en médecine humaine sont également retrouvées dans les médicaments vétérinaires. Rappelons aussi que les molécules retenues pour un usage humain ont été testées en premier chez l'animal notamment chez les rongeurs, le chien et le singe et qu'un médicament toxique pour l'animal ne sera pas admis au stade des investigations cliniques pour l'homme. Bien qu'il existe une certaine concordance entre les effets observés chez l'homme et ceux observés chez l'animal, des différences existent et l'extrapolation des données sur l'homme n'est pas toujours possible et représentative du modèle animal. En effet, ces études ne permettent pas de mettre en évidence les variations inter-espèces, les différences pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, de même que la sensibilité d'une espèce à des effets toxiques particuliers. La tendance voudrait que les dosages applicables à l'animal se calcule de la même manière que les dosages utilisés chez l'enfant ; c'est-à-dire en fonction du poids. Les trois exemples présentés dans le tableau 3 montrent que l'extrapolation n'est pas si aisée.

| Molécules | Dosage chez l'enfant | Dosage chez l'animal |
|--------------|----------------------|---|
| Ibuprofène | 30 mg/kg/j | 5 - 10 mg/kg/j |
| Amoxicilline | 80 mg/kg/j | 20 mg/kg/j en 2 prises |
| Insuline | 0,6 – 0,9 UI/kg | 0,2 – 0,5 UI/kg chez le chat 1 UI/kg chez le chien |

Tableau 3 : Comparaison des dosages de 3 molécules utilisées chez l'enfant et l'animal (18),
(31)

Ces variabilités impliquent une plus grande vigilance de la part du pharmacien lors de la délivrance d'un médicament destiné à être utilisé chez l'animal. Chaque délivrance devient spécifique et ne s'appuie pas seulement sur ses connaissances en matière de médication humaine, malgré la similitude des molécules utilisées, mais elle doit être appliquée au modèle animal avec des connaissances appropriées.

Le modèle animal est spécifique et complexe de par les multiples espèces qui le composent. De même, au sein d'une même espèce, des variabilités subsistent par l'existence de races différentes. Ces différences peuvent être d'ordre pharmacocinétique ou pharmacodynamique. Elles impliquent des restrictions d'utilisation de molécules vis-à-vis de telle ou telle espèce ou des adaptations posologiques.

I.1. Variabilités inter-espèces

Lors de l'administration d'un médicament, le schéma posologique de chaque espèce, doit prendre en compte les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du principe actif, qui sont étroitement liées aux caractéristiques physiologiques variables d'une espèce à l'autre. Ainsi, le schéma posologique approprié à l'homme, pour un principe actif donné, sera différent de celui appliqué au chien. Il en va de même pour les schémas posologiques entre le chat et le chien. Ces différences physiologiques peuvent se situer, entre autre, au niveau du système digestif, du système respiratoire mais également au niveau du métabolisme. Le but de cette partie n'est pas de faire une analyse détaillée du devenir des médicaments dans l'organisme animal par rapport à l'organisme humain mais plutôt de mettre en évidence des différences physiologiques à prendre en compte lors de la prescription et de la délivrance de médicaments à visée vétérinaire.

I.1.1. Le système digestif

A l'image de la médication humaine, la voie orale est le mode d'administration principal des médicaments vétérinaires car cette modalité d'administration permet la réalisation du traitement par le propriétaire. Les étapes pharmacocinétiques du médicament vétérinaire administré par voie orale sont similaires à celle reconnues chez l'homme à savoir l'absorption, la distribution, la métabolisation et la résorption. La physiologie du tube digestif du chien présente de grandes similitudes avec la physiologie digestive humaine. Le chat, quant à lui, possède des caractéristiques qui lui sont propres de par sa spécialisation carnivore plus poussée (32), (33), (34), (35), (36), (37).

Le phénomène de digestion débute dans l'estomac chez les carnivores domestiques à la différence de chez l'homme. En effet, le chien et le chat sont dépourvus d'amylase salivaire. Le chat présente un estomac d'un volume faible allant de 300 à 350 ml par comparaison avec le chien pour lequel le volume et la capacité de l'estomac varient de 0,5 l à 7 l en fonction de la race et de l'individu. Le pH gastrique est hautement acide. Par comparaison avec le chien, la vidange gastrique chez le chat est sensiblement plus lente. Chez le chien, il faut compter 4 à 7 heures pour la vidange gastrique totale après ingestion d'un repas dit humide (type repas en boîte riche en viande) et environ 15 h pour un repas sec contre 8 et 16 h respectivement pour le chat. La vidange gastrique chez le chien et le chat n'est possible que pour les particules inférieures à 2 millimètres pendant la phase post-prandiale. Au-delà de cette taille, les particules sont soumises de nouveau aux contraintes chimiques et mécaniques de l'estomac. Le passage de molécules ayant un diamètre de 7 millimètres est cependant possible mais seulement avec un estomac à jeun, pour lequel, le pouvoir permissif du pylore est plus élevé pendant la phase III du Complexe Moteur-Migrant (CMM, caractéristique de la motricité gastrique). La connaissance de cet élément est indispensable lors de l'administration d'une forme médicamenteuse gastro-résistante de taille supérieure à 3 millimètres, chez le chien.

La taille relative de l'intestin grêle est plus courte chez le chat, environ 1,3 mètres contre 1,7 m à 6 m chez le chien en fonction des races. Ceci ne représente que 3 fois la longueur du chat alors que chez le chien, la taille de l'intestin grêle représente 6 fois sa longueur. Cependant,

l'activité d'absorption dans l'intestin grêle est exacerbée chez le chat grâce à sa muqueuse caractéristique. En effet, les villosités intestinales sont longues et fines ce qui accroît sa capacité d'absorption d'un facteur 15, valeur supérieure à celle rencontrée chez le chien, un facteur 8.

Ainsi, après administration orale, la physiologie digestive influe sur les modalités d'absorption d'un médicament. Il est cependant difficile de conclure qu'un médicament est mieux absorbé pour une espèce donnée car la nature du principe actif influe grandement sur ce phénomène. Chaque molécule est un cas particulier. Les différences de morphologie et de mécanismes digestifs sont également à prendre en compte pour le choix de la forme galénique d'un médicament. Ainsi, lors de la délivrance d'un médicament gastro-résistant chez un chien, il sera important d'insister sur la modalité particulière de prise, qui est à jeun, en rappelant, selon les données énoncées sur la vidange gastrique, que le délai de mise à jeun va de 6 à 8 heures si la dernière prise alimentaire était de type humide ou de 16 à 18 heures si la dernière prise alimentaire était de type sèche.

Le tableau 4 ci-dessous, résume les principales caractéristiques digestives propres à l'Homme, au chat et au chien.

| Caractéristiques digestives | Homme | Chien | Chat |
|-------------------------------|------------|----------------|------------|
| Régime alimentaire | Omnivore | Semi-carnivore | Carnivore |
| Poids du tube digestif | 11% | 2,7 à 7% | 2,8 à 3,5% |
| Enzymes digestives salivaires | Oui | Non | Non |
| Contenance de l'estomac | 1,3 litres | 0,5 à 8 litres | 0,3 litres |
| pH de l'estomac | 2 à 4 | 1 à 2 | 1 à 2 |
| Longueur de l'intestin grêle | 6 à 6,5 m | 1,7 à 6 m | 1 à 1,7 m |

Tableau 4 : Comparaison de la physiologie digestive du chat, du chien et de l'homme (32), (33), (34), (35), (36), (37)

I.1.2.L'appareil respiratoire

L'arbre bronchique présente des différences entre les carnivores domestiques. Ainsi, les bronchodilatateurs, par exemple, n'auront pas la même efficacité chez le chien et le chat. La structure histologique des voies respiratoires du chat diffère nettement de celle du chien. Le chat possède une musculature des voies respiratoires riche en fibres lisses. Celles-ci se retrouvent jusqu'à l'entrée des alvéoles bronchiques alors que le chien, possèdent une musculature faible en muscles lisses. L'arbre bronchique est innervé par le système sympathique qui assure et régule le fonctionnement « inconscient » de l'organisme. Le neurotransmetteur lié au système sympathique est la noradrénaline qui va stimuler deux types de récepteurs, les récepteurs alpha et bêta-adrénergique. Les bronchodilatateurs de type bêta-2 stimulants se fixent sur les récepteurs bêta-2 adrénnergiques du système sympathique et provoque ainsi, le relâchement des fibres lisses des muscles bronchiques. Le chat, qui possède de nombreuses fibres lisses au niveau respiratoire, est ainsi plus sensible à l'action des bronchodilatateurs bêta-2 stimulants que le chien. La forme aérosol est également à privilégier car elle permet de réduire les effets secondaires liés aux autres voies d'administration tout en conservant l'efficacité et la rapidité d'action chez le chat (38), (39), (40).

I.1.3. Le système métabolique

Le système métabolique du chat présente aussi des différences par rapport au chien ou même à l'homme, notamment le métabolisme enzymatique lié aux biotransformations des médicaments. Les réactions enzymatiques de biotransformations sont régies, pour la plupart des médicaments, en trois phases distinctes : la phase I dite de fonctionnalisation (oxydation, réduction et hydrolyse) réalisée majoritairement par les cytochromes P 450, la phase II de conjugaison et la phase III de transport en vue de l'élimination de l'organisme. Il n'existe pas de différences significatives entre les carnivores domestiques pour les réactions de biotransformations de la phase I. La phase II de conjugaison présente des particularités entre les espèces. Six réactions de conjugaison sont possibles : la glucuronoconjugaison, la sulfoconjugaison, la glutathion-conjugaison, la N-acétyl-conjugaison, la méthyl-conjugaison et la conjugaison aux acides-aminés. La glucuronoconjugaison, voie principale, fait intervenir l'acide glucuronique sous sa forme activée dite UDPGA (ou Uridine DiPhosphoGlucuronic Acid). Les enzymes responsables de cette transformation sont les Uridine DiPhosphoGlucuronyl Transférases ou UDP-GA, principalement située au niveau du foie mais aussi dans l'intestin et le rein. Le but de cette conjugaison est de transformer des substrats avec des fonctions alcools, phénols, acides carboxyliques, amines et thiols en composés polaires plus aisément éliminés par les voies urinaires et biliaires (41), (42).

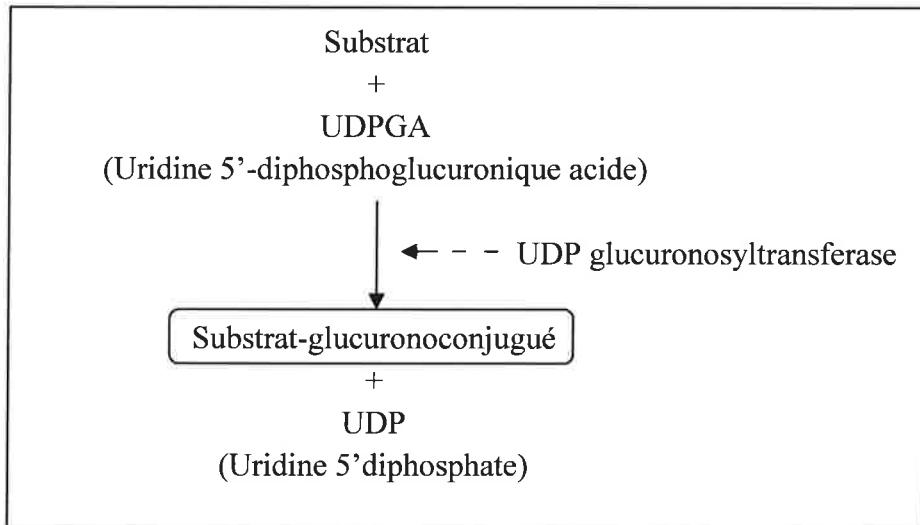


Figure 5 : Schéma de la glucuronoconjugaison d'un substrat (43)

Le chat présente une déficience en glucuronyl-transférases et plus précisément en glucuronyl-transférases responsables de la glucuronoconjugaison des phénols ce qui le rend particulièrement sensible à ces composés. La toxicité des molécules comme le paracétamol, l'acide acétylsalicylique, l'acide benzoïque et les phénicolés est accrue chez le chat. L'animal ayant ingéré ce type de molécules utilisent d'autres voies de métabolisation telles que la sulfoconjugaison ou l'hydroxylation. Ces voies sont, cependant, moins efficaces, impliquant des retards d'élimination avec un allongement de leur demi-vie et de leur durée d'action ce qui augmentent leur toxicité, ou peuvent aboutir à des métabolites toxiques (méthémoglobine

lors de l'ingestion de paracétamol). La toxicité du paracétamol chez le chat dès 50 mg/kg/jour est également induite par la forte sensibilité des érythrocytes félin à l'oxydation (44). Les glucuronoconjugaions chez le chien sont plus lentes mais n'impliquent pas pour autant les effets toxiques observables chez le chat. La dose toxique chez le chien se situe entre 100 et 200 mg/kg. Ainsi, l'emploi du paracétamol est prohibé chez le chat et l'aspirine, présentant un intérêt non négligeable en médecine féline, peut être utilisé à condition de réduire les doses et d'augmenter les intervalles d'administration (44), (45).

D'autres variabilités métaboliques de phase II existent entre le chien et le chat et induisent des conséquences cliniques. Celles-ci sont résumées dans le tableau 5.

| Enzymes | Métabolisme phase II | | | | |
|---|-------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| | UDP-GT | Sulfo-transférase | Glutathion-S transférase | N-acétyl transférase | Méthyl-transférase |
| Exemples de molécules métabolisées | Paracétamol Digoxine | Paracétamol Méthyldopa | Dinitrate d'isosorbide | Sulfamides Isoniazide | Dopamine Epinéphrine |
| Chien | Forte | Faible | Faible | Faible | Forte |
| Chat | Faible | Forte | Faible | Faible | Moyenne |

Tableau 5 : Résumé des variabilités enzymatiques entre le chien et le chat (46)

I.2. Variabilités intra-espèces

La complexité du modèle animal ne se limite pas seulement à la multiplicité des espèces. Au sein d'une même espèce, les variabilités ne sont pas négligeables. Il en est ainsi pour l'espèce canine et les nombreuses races qui la composent. La toxicité neurologique de l'ivermectine lors de son utilisation chez certaines races canines en est un exemple. L'ivermectine est un antiparasitaire qui a une action sur les nématodes et acariens responsable de la gale sarcoptique. En France, une seule indication a fait l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché pour une utilisation chez le chien. Il s'agit du traitement de la dirofilariose à *Dirofilaria immitis*. Cependant, de par sa grande efficacité et sa facilité d'administration, l'ivermectine a été utilisée chez le chien pour un usage antiparasitaire hors-AMM. Par la suite, de nombreux cas d'intoxications, chez certaines races de chiens, ont été collectés (47).

Le mode d'action principal de l'ivermectine est basé sur son effet GABA-mimétique. Les parasites ciblés possèdent un système neuro-inhibiteur avec différents récepteurs dont des récepteurs GABA. Cette molécule possède une forte affinité pour les canaux chlorures glutamate-dépendants présents sur les cellules nerveuses et musculaires des nématodes et acariens. En se fixant, l'ivermectine induit un flux d'ions chlore entrant dans les cellules nerveuses des parasites ce qui conduit à une hyperpolarisation des cellules et donc à une paralysie des parasites. L'ivermectine est également un substrat de la glycoprotéine-P, protéine largement exprimée au sein de la barrière hémato-encéphalique et chargée d'éliminer les xénobiotiques potentiellement neurotoxiques hors du tissu cérébral. Certaines races de chiens comme les Colleys, les Bergers Australiens ou Bergers Anglais, possèdent une déficience ou une mutation du gène MDR-1 qui code pour la glycoprotéine-P. Ce qui explique

le passage de l'ivermectine à travers la barrière hémato-encéphalique chez certaines races de chiens et ses implications neurologiques, à savoir paralysie, tremblements voire coma (47), (48), (49).

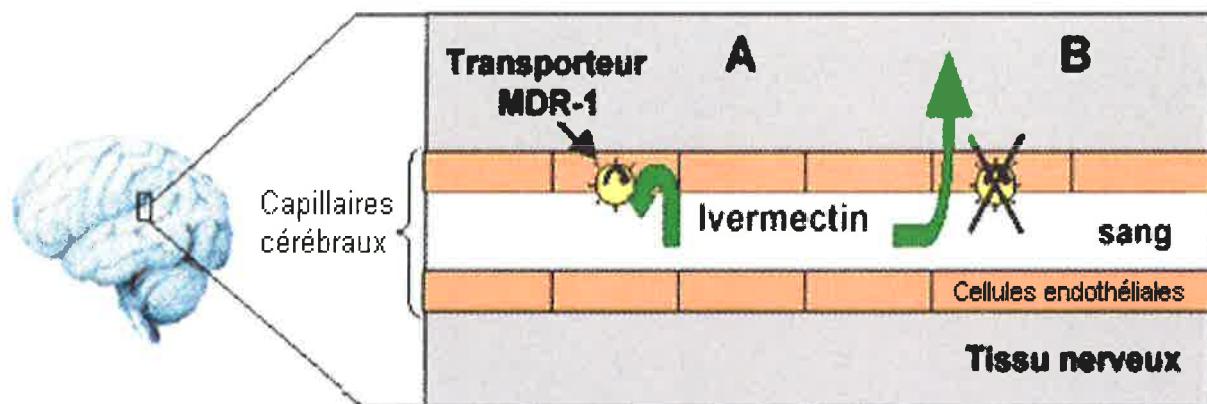


Figure 6 : Schéma du devenir de l'ivermectine au niveau des capillaires cérébraux en présence du gène MDR-1 codant pour la glycoprotéine-P (A) et lors de la mutation de ce gène (B) (46).

La dose d'utilisation recommandée chez le chien et le chat est de 0,2 mg/kg en sous-cutané ou per os. La dose toxique peut être très faible chez les races présentant une déficience ou une mutation au niveau du gène MDR-1, de l'ordre de 100 à 200 µg/kg seulement, alors que la DL50 (Dose Létale) chez les chiens ne présentant pas cette déficience est de 80 mg/kg (47).

L'ivermectine n'est pas le seul médicament substrat de la glycoprotéine-P. De nombreux médicaments à usage vétérinaire sont également substrats de cette glycoprotéine et sont résumés dans le tableau 6. Une attention particulière doit être portée lors de la prescription et de la délivrance de ces substances aux races ou espèces porteuses de la déficience du gène MDR-1 (47).

| | | | |
|--|---|---|--|
| Agents anti-cancéreux Doxorubicine Mitoxantrone Paclitaxel Vinblastine Vincristine | Agents cardiaques Digoxine Diltiazem Losartan Quinidine Vérapamil | Agents immunosupresseurs Cyclosporine A Tacrolimus | Divers Amitriptyline Butorphanol Ivermectine Morphine Lopéramide Phénothiazines Phénytoïne |
| Antimicrobiens / Antifongiques Doxycycline Erythromycine Itraconazole Kétoconazole Rifampicine Tétracycline | Stéroïdes Aldostérone Cortisol Dexaméthasone Estradiol Hydrocortisone Méthylprednisolone | Antihistaminiques H1 Fexofenadine Terfenadine | Hypocholestérolémiants Atorvastatine Lovastatine |

Tableau 6 : Exemples de molécules substrats de la glycoprotéine-P (47)

I.3. Sensibilité aux effets secondaires

Outre les variabilités métaboliques et physiologiques qui peuvent exister entre les différentes espèces, d'autres facteurs sont à prendre en compte afin d'évaluer la possible sensibilité d'un animal vis-à-vis d'une molécule.

Facteurs intrinsèques (49):

- L'âge de l'animal est un facteur déterminant à l'image de la médication humaine. L'immaturité de la fonction digestive ou rénale d'un nouveau-né peut être une source d'accumulation d'un médicament dans l'organisme et donc de toxicité. A l'inverse, les animaux âgés ont un métabolisme très ralenti ce qui accroît la toxicité des médicaments administrés.
- L'état pathologique influe sur la toxicité. Ainsi, des lésions rénales, hépatiques, cérébrales ou cardiaques augmentent la sensibilité aux effets secondaires des médicaments.

Facteurs extrinsèques (44):

- Les excipients peuvent devenir eux-mêmes des toxiques. L'acide benzoïque est un excipient très mal toléré chez le chat de par son faible pouvoir de glucurononoconjugaison.
- La nature du principe actif à indice thérapeutique faible constitue un des éléments principaux à prendre en compte. Pour exemple, l'espèce féline présente une sensibilité particulière aux effets secondaires de certaines molécules comme les effets néphrotoxiques et ototoxiques des aminoglycosides ou encore la déshydratation et l'hypokaliémie engendrées par l'administration de furosémide. Le chien est très sensible aux effets secondaires des corticoïdes.

L'utilisation d'un médicament chez les carnivores domestiques nécessite une démarche pharmacologique spécifique. Le schéma posologique doit être établi en prenant en compte l'état clinique, les caractéristiques ou encore la variabilité physiologique propre à chaque individu afin d'éviter la survenue d'effets indésirables graves ou d'intoxications. Il apparaît alors indispensable que le propriétaire de l'animal, administrateur principal de traitement chez les chats et les chiens, reçoive une information claire et détaillée sur les modalités d'utilisation du médicament de la part du dispensateur.

La délivrance des médicaments vétérinaires est majoritairement assurée par les vétérinaires à 60-65%. Les pharmacies d'officine sont impliquées à 10-15%. Les pharmaciens sont généralement sollicités pour la dispensation des produits non soumis à prescription, à savoir les antiparasitaires externes (35%), les progestatifs canins et félines (18%) et les médicaments homéopathiques (20%). La vente des autres classes thérapeutiques représente moins de 10% (40). Le pharmacien occupe également une place de choix dans les délivrances de médicaments humains prescrits selon le principe de la cascade.

La très grande majorité des déclarations de pharmacovigilance en 2011 concernent les carnivores domestiques (81%) (26). Le tableau 7 résume quatre grandes classes thérapeutiques impliquées dans les déclarations de pharmacovigilance chez le chien et le chat à l'exception des vaccins, deuxième classe thérapeutique la plus citée dans les déclarations.

| | Chien | Chat |
|--|---------------|---------------|
| Antiparasitaires (externes/internes) | 36% (18%/18%) | 54% (33%/21%) |
| Système nerveux / Anesthésiques | 12% | 12% |
| Appareil cardio-vasculaire et circulatoire | 9% | 1% |
| Appareil génital et reproduction | 8% | 5% |

Tableau 7 : Présentation des classes thérapeutiques les plus impliquées dans les cas de pharmacovigilance chez les carnivores domestiques (26).

Les molécules appartenant à ces classes thérapeutiques peuvent être délivrées par le pharmacien. C'est pourquoi il convient de définir les modalités d'utilisation et les effets secondaires de quelques-unes de ces molécules.

II. LES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

II.1. Antiparasitaires externes à base de perméthrine

Bon nombre d'antiparasitaires externes sont destinés à être utilisés chez le chat et chien. Bien que les parasites incriminés (puces, tiques, aoutats, etc.) soient similaires aux deux espèces, il est primordiale de respecter les indications et les espèces de destination de ces produits. Les antiparasitaires externes à base de perméthrine ne possèdent une Autorisation de Mise sur le Marché que pour une utilisation chez le chien. Or, malgré les signalisations inscrites sur les emballages recommandées par la Commission Nationale de Pharmacovigilance de 2003 (50), ce produit est toujours utilisé par mésusage chez le chat. Ainsi, en 2011, sur 645 cas de pharmacovigilance concernant l'utilisation d'antiparasitaires externes chez le chat, 259 cas (dont 78 graves) concernaient exclusivement les antiparasitaires à base de perméthrine (26).

II.1.1. Présentation

La perméthrine est un pyréthrinoïde, molécule de synthèse. Elle fut commercialisée pour la première fois en 1977. Reconnue pour son efficacité insecticide, la perméthrine entre dans la composition de nombreux produits insecticides, utilisables aussi bien en intérieur qu'en extérieur, et dans les antiparasitaires externes destinés aux chiens. Elle entre également dans la composition d'une crème et d'une lotion recommandée chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 mois pour le traitement de la gale.

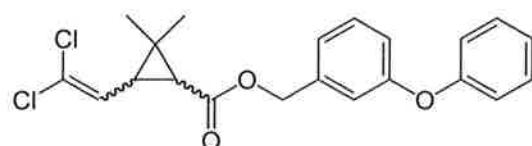


Figure 7 : Formule chimique de la perméthrine

Les antiparasitaires externes à base de perméthrine sont majoritairement actifs dans la prévention et le traitement des infestations contre les puces et les tiques et existent sous forme de collier, shampoing, crème, lotion, poudre, spray ou spot-on (51). Le tableau 8 établit une liste non exhaustive des spécialités à base de perméthrine disposant d'une AMM, disponible sur le marché français.

| Spécialités | Formes galéniques | Conditionnement | Contre-indications |
|--|--|--|---|
| ADVANTIX® -Très petit chien -Petit chien -Chien moyen -Grand chien | Solution pour spot-on | -pipette de 0,4ml -pipette de 1ml -pipette de 2,5ml -pipette de 4ml | Ne pas utiliser chez le chat |
| DEFENDOG® spray | Solution pour pulvérisation cutanée | Flacon pulvérisateur de 250 ml ou 500 ml | Ne pas utiliser chez les chiens de moins de 3 mois et chez les chats |
| DOG-NET® | Solution pour spot-on Solution pour pulvérisation cutanée | Flacon de 1ml Flacon pulvérisateur de 250 ml ou 500 ml | Ne pas utiliser chez les chiens de moins de 3 mois et chez les chats |
| DUOWIN® contact -Petit chien -Chien moyen -Grand chien | Solution pour application cutanée | -4 pipettes de 2ml -4 pipettes de 4ml -4 pipettes de 8ml | Ne pas utiliser chez les chiens de moins de 2 mois ou de moins de 2kg et chez les chats |
| DUOWIN® spray | Solution pour pulvérisation cutanée | Flacon pulvérisateur de 250 ml ou 500 ml | Ne pas utiliser chez les chiens de moins de 3 mois et chez les chats |
| ORIDERMYL® | Pommade auriculaire | Tube de 10g ou de 30g | Ne pas utiliser chez les chats de moins de 1,5kg |
| PULVEX® | Shampooing Solution pour spot-on | Flacon de 200ml 6 applicateurs de 1ml | Ne pas utiliser chez les chiens de moins de 2 mois et chez les chats |

Tableau 8 : Spécialités vétérinaires à base de perméthrine disponible sur le marché français

(18)

II.1.2. Mécanisme d'action

La perméthrine agit sur le système nerveux central des parasites et plus précisément sur la membrane des cellules nerveuses au niveau des canaux à sodium. La perméthrine augmente le temps d'ouverture des canaux, ralentissant ainsi l'entrée du sodium extracellulaire au sein de la cellule, et inhibe l'activité des pompes Na/K/ATPase, chargées de rétablir l'équilibre entre le sodium et le potassium de part et d'autre de la membrane cellulaire. Ce mode d'action lui vaut le nom de « bloqueurs de canal ouvert » et conduit à un état d'hyperexcitabilité cellulaire. Ainsi la perte énergétique progressive des cellules nerveuses conduit à leur mort et à la mort du parasite (18), (51).

II.1.3. Mode d'exposition du chat et symptomatologie

Bien que les antiparasitaires externes à base de perméthrine ne soient pas destinés à être utilisés chez le chat, il existe plusieurs scénarios d'expositions possibles. Le chat peut s'intoxiquer par ingestion de collier insecticide à sa portée ou par léchage, individuel ou sur

un chien traité au même domicile, après un traitement cutané. Il est également possible que certains propriétaires administrent des pipettes destinées à l'usage cutané, par voie orale. Enfin, la cause la plus fréquente est l'utilisation de ces produits en dehors des espèces prévues par l'AMM (52). Plusieurs hypothèses existent pour expliquer la forte sensibilité du chat à cette molécule. Cependant, aucune d'elles n'a été validée.

Lors d'une application cutanée, la distribution sur le corps est rapide, de l'ordre de quelques heures, alors que l'absorption systémique est lente et très faible.

Lorsqu'elle est ingérée, la perméthrine est métabolisée par le foie en subissant des réactions d'oxydation et d'hydrolyse. Les métabolites qui en résultent sont conjugués et éliminés par voie rénale en 12 jours. Chez le chat, la DL50 de la perméthrine est de 200 mg/kg par voie orale et de 50 à 100 mg/kg par voie cutanée. Cette dose est atteinte avec l'administration d'1 ml de spot-on concentré à 45% de perméthrine chez un chat de 4.5 kg (51).

Les symptômes d'intoxications du chat sont dominés par des signes nerveux du fait du mode d'action de la molécule incriminée. Ainsi le chat peut présenter, par ordre de fréquence, des trémulations musculaires de la face, des membres et de la peau, des convulsions, une hyperesthésie et une ataxie. Il existe également des troubles digestifs possibles telles que diarrhées et vomissements. Le délai d'apparition des signes cliniques varient de 1 à 24 heures après application (51).

II.1.4. Prévention

Au vu de la fréquence des intoxications, la prévention apparaît comme indispensable. De plus, certains propriétaires non informés pensent que l'application du produit en très faible quantité n'aura aucune incidence sur la santé de leur chat. Plus alarmant encore, certaines applications se seraient faites sur le conseil d'un pharmacien ou d'un vendeur animalier (51). Le pharmacien, fortement impliqué dans la dispensation d'antiparasitaires externes destinés aux animaux de compagnie, devrait ainsi avoir un rôle dans la prévention de ce type d'intoxication en prodiguant les conseils suivants :

- Informer le propriétaire sur la toxicité de la perméthrine chez le chat et informer de sa manifestation clinique ;
- Si un chien et un chat coexistent dans le même foyer, conseiller une spécialité antiparasitaire sans perméthrine pour le chien ou conseiller de séparer le chien du chat pendant au moins 12 heures suite à l'application du produit.

II.2. Les progestatifs oraux

II.2.1. Le cycle sexuel

a) Chez la chienne,

Le cycle sexuel chez la chienne se divise en quatre phases successives (53), :

- Le pro-œstrus qui correspond au début des chaleurs. Cette phase peut durer entre 3 à 17 jours. Il s'agit de l'étape de maturation folliculaire où la femelle attire le mâle mais n'accepte pas l'accouplement.
- L'œstrus est la phase de chaleurs et d'acceptation du mâle. Sa durée varie de 3 à 21 jours. La femelle ovule et peut être fécondée. Des modifications hormonales apparaissent telles que le pic de LH (Hormone Lutéinisante) déclenchant l'ovulation, une diminution d'œstradiol et une augmentation de la progestérone. Le pro-œstrus et l'œstrus correspondent à la phase dite folliculaire
- Le metoestrus ou dioestrus correspond à l'étape de formation des corps jaunes à partir des follicules ovulés. La modification hormonale caractéristique de cette phase se traduit par un taux de progestérone élevé. Cette phase dite lutéale, débute le premier jour de refus de la saillie et dure de 57 à 65 jours.
- L'anestrus est la phase de mise au repos de l'appareil génital. Elle peut durer de 2 à 7 mois.

Ainsi, les quatre phases du cycle sexuel chez la chienne se déroulent sur une période de 6 à 7 mois avec des variabilités possibles en fonction de l'âge et de la taille de l'animal. Cependant, le facteur important à prendre en compte est la régularité de ces cycles. La chienne peut ovuler une à deux fois par an. Le caractère dit spontané de l'ovulation et intervenant à intervalle régulier font parties des caractéristiques propres à l'espèce.

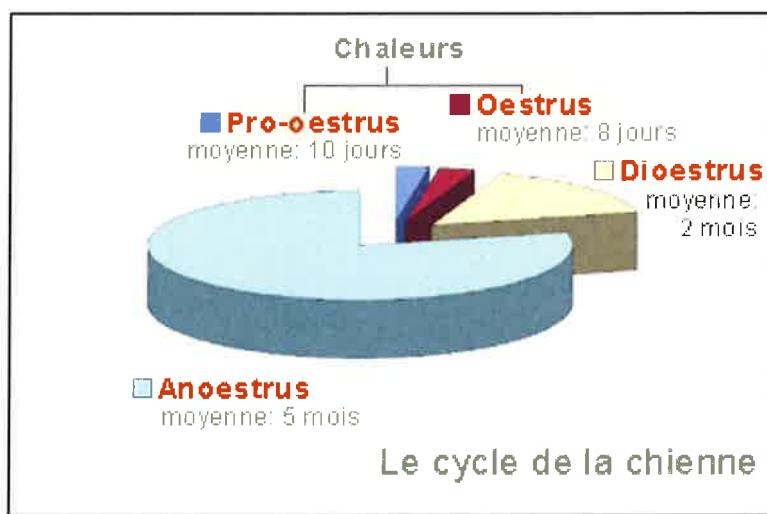


Figure 8 : Schéma représentant le cycle sexuel chez la chienne (54)

b) Chez la chatte

L'espèce féline se distingue de l'espèce canine par le caractère saisonnier des chaleurs. En effet, une chatte aura 2 à 4 cycles par an avec une prédominance pour les périodes de printemps et d'automne et l'ovulation est provoquée chez cette espèce, à la différence de la chienne. Il existe deux types de cycle chez la chatte (55), (56).

- Le cycle anovulatoire qui correspond au cycle le plus fréquent. L'ovulation est déclenchée par les stimulations tactiles qui se déroulent lors de l'accouplement. S'il n'existe pas de stimulations tactiles, il n'y aura pas d'ovulation. Le cycle anovulatoire se compose de deux phases.
 - o La saison de reproduction pendant laquelle on observe une succession d'œstrus (5 à 6 jours) et de dioestrus (1 à 3 semaines). Cette phase se déroule plutôt au printemps et automne.
 - o La saison de repos sexuelle ayant lieu préférentiellement en hiver
- Le cycle de pseudo-gestation a lieu lors d'une ovulation non suivie de gestation. Une phase lutéale avec sécrétion de progestérone par le corps jaune s'installe pendant 30 à 40 jours et l'œstrus suivant apparaît 7 à 10 jours plus tard.

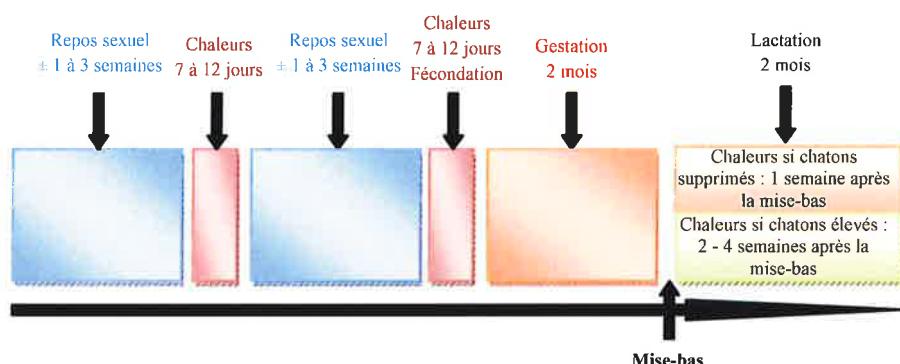


Figure 9 : Schéma simplifié du cycle sexuel chez la chatte (57)

La période des chaleurs chez la chienne et la chatte conduise à une modification temporaire de leur comportement et à des désagréments tels que des écoulements sanguins qui conduisent les propriétaires à utiliser des contraceptifs pour leur animal de compagnie.

II.2.2. Les contraceptifs oraux progestatifs

Les progestatifs oraux naturels ou de synthèse sont des molécules très utilisées pour leurs effets inhibiteurs et la maîtrise des chaleurs des animaux domestiques. Ils permettent aux propriétaires une administration aisée et à domicile, tout en évitant une intervention chirurgicale invasive et irréversible.

a) Mécanisme d'action des progestatifs oraux (58)

Les progestatifs oraux peuvent intervenir à trois niveaux chez la chienne et chez la chatte :

- En prévention de l'œstrus de manière permanente par administration répétée pendant la phase d'anoestrus empêchant ainsi l'apparition des chaleurs.

- En prévention temporaire de l'œstrus par administration pendant la phase d'anoestrus ce qui permet de retarder l'apparition d'œstrus et, ainsi, pour le propriétaire, de maîtriser le cycle reproducteur de son animal de compagnie.
- En supprimant la phase d'expression des chaleurs par administration des progestatifs durant les trois premiers jours de ces dernières.

Les progestatifs oraux possèdent un mécanisme d'action faisant intervenir différents effets qui participent à leur action contraceptive mais également aux apparitions des effets secondaires.

L'activité contraceptive s'explique par un effet anti-gonadotrope. En effet, les progestatifs agissent en exerçant un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire induisant ainsi, une diminution de GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) et de la cascade hormonale qui en découle. Par conséquent, l'ovulation est bloquée ainsi que la formation du corps jaune.

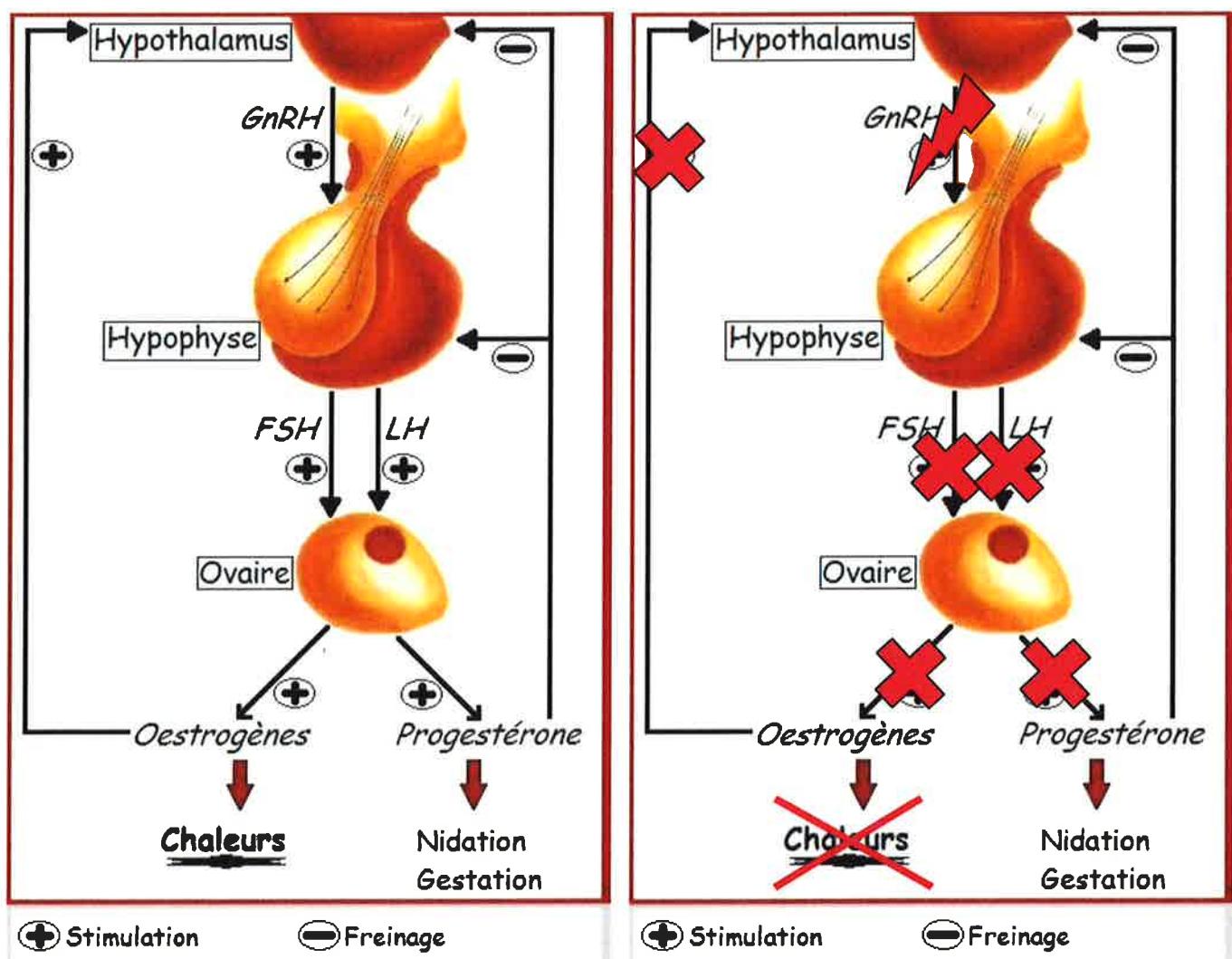


Figure 10 : Schéma comparant l'effet anti-gonadotrope des progestatifs sur le système hypothalamo-hypophysaire par rapport au cycle normal d'après (58).

Les progestatifs possèdent également une activité anti-androgène qui diminue le comportement sexuel (59).

Cependant, les progestatifs induisent deux effets supplémentaires qui expliquent l'apparition possible d'effets secondaires non négligeables. L'activité progestative entraîne un développement et une augmentation de sécrétion des glandes de l'endomètre. Ceci peut conduire à l'apparition de pyomètre, métropathie et hyperplasie glandulo-kystique. Les progestatifs possèdent aussi une activité sur les glandes mammaires en multipliant les canaux excréteurs présents dans les glandes et conduisant ainsi à des hypertrophies mammaires. Ces effets se sont fréquemment présentés chez les chattes et les chiennes traitées par l'acétate de mégestrol et de médroxyprogesterone.

¶ b) Acétate de mégestrol et acétate de médroxyprogesterone (18)

Indications

L'acétate de mégestrol peut être utilisé chez la chatte et la chienne pour la prévention et l'interruption des chaleurs ainsi que pour le traitement des dermatites miliaires uniquement chez la chatte et le traitement de lactation de pseudo-gestation chez la chienne.

L'acétate de médroxyprogesterone peut être utilisé chez la chatte pour la prévention, le report et l'interruption des chaleurs et chez la chienne pour le report, l'interruption des chaleurs et le traitement de lactation de pseudo-gestation.

Contre-indications

Ces deux molécules sont contre-indiquées chez les femelles impubères, gestantes, sous-imprégnation ostrogénique thérapeutique, en cas d'infection utérine, d'insuffisance hépatique et chez les femelles diabétiques.

Spécialités disponibles

Seules les voies orales sont citées dans le tableau 9. Pour toutes ces spécialités, les effets indésirables indiqués dans le Résumé Caractéristiques Produit sont similaires, à savoir affection de l'appareil génital et de la mamelle et modifications du comportement chez les sujets diabétiques.

| Spécialités | Molécules | Indications | Espèces cibles |
|---------------------------------------|--------------------------------|---|-------------------|
| CANIPIL® | Acétate de mégestrol | Prévention et interruption des chaleurs | Chienne |
| CONTROLESTRIL® 5 CONTROLESTRIL® 10 | Acétate de méthoxyprogesterone | Prévention, report et interruption des chaleurs Report et interruption des chaleurs | Chatte Chienne |
| DERMA-CHAT® | Acétate de mégestrol | Traitements des dermatites miliaires | Chatte |
| FELIPIL® | Acétate de mégestrol | Prévention et interruption des chaleurs | Chatte |
| HEBDO'PIL® | Acétate de méthoxyprogesterone | Prévention et interruption des chaleurs | Chatte |
| MEGECAT® | Acétate de mégestrol | Prévention et interruption des chaleurs Traitement des dermatites miliaires | Chatte |
| MEGEPIL® | Acétate de mégestrol | Prévention des chaleurs | Chatte |
| PERLUTEX® | Acétate de méthoxyprogesterone | Prévention des chaleurs Report et interruption des chaleurs | Chatte Chienne |
| PILUCALM® 20 | Acétate de mégestrol | Prévention et interruption des chaleurs Traitement de la lactation de pseudo-gestation | Chienne |
| SUPPRESTAL® | Acétate de méthoxyprogesterone | Report et interruption des chaleurs Traitement de la lactation de pseudo-gestation | Chienne |

Tableau 9 : Récapitulatif des spécialités disponibles par voie orale à base d'acétate de mégestrol et d'acétate de méthoxyprogesterone. (18)

II.2.3. Contexte actuel sur la délivrance des progestatifs oraux

Les progestatifs à base d'acétate de mégestrol et d'acétate de méthoxyprogesterone étaient anciennement exonérés de la liste I. Ces spécialités, disponibles dans les officines, pouvaient être délivrées par le pharmacien sans prescription obligatoire. Suite à de nombreux effets indésirables résultant de la prise de ces spécialités, la Commission Nationale de Pharmacovigilance a été saisie en mai 2002 pour une demande d'avis. Cette demande a fait suite à deux plaintes de propriétaires de chatte qui, après administration d'une spécialité contenant l'acétate de mégestrol, ont vu apparaître des effets indésirables graves entraînant le décès de l'animal dans les deux cas. Le produit concerné et non cité était exclusivement vendu en officine. Les plaintes insistent sur le manque d'informations prodiguées concernant les effets indésirables possibles de cette molécule, par le pharmacien et sur la notice. Il a été décidé d'ajouter des mentions relatives aux effets secondaires sur l'emballage et/ou la notice, et d'organiser une campagne de sensibilisation auprès des pharmaciens pour les inciter à informer les propriétaires des effets indésirables possibles lors de l'utilisation de ces molécules. Depuis le 11 mai 2012, les spécialités contenant l'acétate de mégestrol et l'acétate

de médroxyprogesterone ne sont plus en vente libre et sont désormais soumises à prescription obligatoire par le vétérinaire (liste I) (23).

III.LES MÉDICAMENTS HUMAINS À USAGE VÉTÉRINAIRE

Bien que la pharmacie vétérinaire couvre un domaine thérapeutique important, le nombre de spécialités reste faible par rapport à la thérapeutique humaine. Certaines classes pharmacologiques sont peu à pas représentées. Il en est ainsi, par exemple, pour les médicaments agissant sur le système nerveux central et pour les médicaments actifs sur le système gastro-hépato-entérologique. Pourtant, les propriétaires des animaux domestiques, de plus en plus soucieux du bien-être et du confort de leurs compagnons, exigent des solutions thérapeutiques fiables et efficaces. Du fait de ce manque thérapeutique, le vétérinaire se trouve contraint à prescrire des médicaments vétérinaires hors-AMM ou à avoir recours au principe de la cascade. Dans les deux cas, la prescription sera limitée aux molécules pour lesquelles l'administration et les effets, pour l'espèce à traité, sont relatés dans la littérature. Lorsqu'une prescription de médicaments à usage humain est décidée, le pharmacien devient l'interlocuteur de choix pour la délivrance. La bonne observance du traitement et le respect des modalités d'administration seront également fonction de ses conseils lors de la dispensation, appuyés par de solides connaissances sur le principe actif utilisé mais également sur l'espèce cible de destination.

III.1. Les antidépresseurs

La dépression se manifeste par un ralentissement psychomoteur pendant au moins 15 jours consécutifs sans amélioration. La majorité des individus dépressifs ressentent une grande fatigue, une indifférence, des troubles du sommeil, une grande tristesse, des difficultés de concentration et une perte d'appétit. L'équilibre de l'humeur est dépendant d'une concentration suffisante au niveau limbique, de noradrénaline, dopamine et sérotonine. Le principal rôle des antidépresseurs est donc de conserver cet équilibre en augmentant la concentration de ces amines ou en empêchant leur dégradation.

III.1.1. Présentation des molécules existantes en médecine humaine

Il existe quatre grandes classes d'antidépresseurs.

Les antidépresseurs tricycliques agissent en inhibant la recapture de sérotonine et de noradrénaline au niveau synaptique. Ce sont les molécules les plus anciennes et les mieux connues. Elles sont utilisées en référence chez les femmes enceintes et leur efficacité est constante. Cependant les antidépresseurs tricycliques possèdent des effets secondaires non négligeables :

- Effets anticholinergiques centraux et périphériques. Toutes les molécules de cette classe possèdent cette composante qui peut se manifester par un syndrome confusionnel, constipation, rétention urinaire, tachycardie et bronchodilatation.

- Effets antihistaminiques présents pour les trois quart des antidépresseurs tricycliques, rendant ainsi les molécules sédatives et orexigènes.
- Effet vasodilatateur périphérique avec possibilités d'hypotension orthostatique
- Diminution du seuil épileptogène, risque de convulsions
- Cardiotoxicité

Les IRSS ou inhibiteur de la recapture de sérotonine et IRSNA ou inhibiteur de la recapture de sérotonine et noradrénaline au niveau synaptique. Ce sont les antidépresseurs les plus utilisés chez l'homme grâce à leur marge thérapeutique large. Leur emploi ne fait pas intervenir les effets anticholinergiques et antihistaminiques des antidépresseurs tricycliques. Leur efficacité est similaire mais pas aussi constante. Les effets secondaires sont liés à la composante sérotoninergique :

- Effets digestifs avec diarrhée, nausée
- Insomnie ou somnolence
- Hyponatrémie
- Troubles extrapyramidaux
- Diminution de l'agrégation plaquettaire avec risque hémorragique
- Cardiotoxicité
- Effet inhibiteur enzymatique

Les Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase (IMAO) agissent en inhibant l'enzyme responsable de la dégradation de la sérotonine et de la noradrénaline. Elles peuvent être de type A ou de type B. Ces molécules sont rarement données en première intention et sont réservées aux dépressions résistantes

Les autres molécules avec des mécanismes d'action différents. La miansérine (ATHYMIL[®]) agit en augmentant la libération de noradrénaline par blocage des récepteurs présynaptiques. Cette molécule possède une composante antihistaminique (sédation, orexigène) et des propriétés anxiolytiques. La tianeptine (STABLON[®]) agit sur la dopamine.

III.1.2. Indications et posologies chez l'homme

Dans la plupart des cas, les antidépresseurs seront employés pour traiter des états dépressifs. Le traitement de première intention sera un IRSS puis en fonction de l'état anxieux ou ralenti du sujet, le choix sera orienté vers une spécialité sédatrice ou non. Lors d'une première dépression, la durée du traitement est de 6 mois. Ce délai sera allongé par paliers de 6 mois lors de récidives. Les antidépresseurs peuvent être également utilisés dans le traitement de l'énurésie nocturne de l'enfant ou dans certains états d'anxiété (troubles obsessionnels compulsifs ou TOC, phobie sociale, trouble panique). Les principales spécialités et posologies correspondantes sont résumées dans le tableau 10 (31).

| Classes | DCI | Spécialités | Indications | Posologies |
|------------------------------|---------------|-------------|---|--|
| Antidépresseurs tricycliques | Clomipramine | ANAFRANIL® | Episodes dépressifs majeurs TOC Trouble panique Enurésie de l'enfant | 75 à 200 mg/j 100 à 200 mg/j 75 à 150 mg/j 10 à 25 mg/j |
| | Imipramine | TOFRANIL® | Episodes dépressifs majeurs Enurésie de l'enfant Algie rebelle | 75 à 150 mg/j 10 à 50 mg/j |
| | Amitriptyline | LAROXYL® | | |
| | Dosulépine | PROTHIADEN® | Episodes dépressifs majeurs | 75 à 150 mg/j |
| | Amoxapine | DEFANYL® | | |
| | Trimipramine | SURMONTIL® | | |
| | Doxépine | QUITAXON® | | |
| IRSS | Paroxétine | DEROXAT® | Episodes dépressifs majeurs Anxiété et phobie sociale TOC | 20 à 50 mg/j 20 à 50 mg/j 40 à 60 mg/j |
| | Fluoxétine | PROZAC® | Episodes dépressifs majeurs TOC | 20 à 60 mg/j |
| | Citalopram | SEROPRAM® | Episodes dépressifs majeurs Troubles panique | 20 à 60 mg/j |
| | Escitalopram | SEROPLEX® | Episodes dépressifs majeurs Troubles panique | 10 à 20 mg/j 5 à 20 mg/j |
| | Sertraline | ZOLOFT® | Episodes dépressifs majeurs TOC | 50 à 200 mg/j 100 à 300 mg/j |
| | Fluvoxamine | FLOXYFRAL® | | |
| IRSNA | Milnacipran | IXEL® | Episodes dépressifs majeurs | 50 à 150 mg/j |
| | Venlafaxine | EFFEXOR® | Episodes dépressifs majeurs | 75 à 225 mg/j |
| | Mirtazapine | NORSET® | Episodes dépressifs majeurs | 15 à 45 mg/j |
| IMAO type A | Moclobémide | MOCLAMINE® | Episodes dépressifs majeurs | 300 à 600 mg/j |
| Autres | Miansérine | ATHYMIL® | Episodes dépressifs majeurs | 30 à 90 mg/j |
| | Tianeptine | STABLON® | Episodes dépressifs majeurs | 37,5 mg/j |

Tableau 10 : Principaux antidépresseurs utilisés en médecine humaine, indications et posologies (31), (60)

III.1.3. Indications et posologies chez l'animal

La classe des antidépresseurs est une classe pharmacologique de plus en plus utilisée chez les carnivores domestiques et ce, pour plusieurs indications (45):

- Le traitement des états dépressifs est la principale indication. Au même titre que pour la médication humaine, les molécules sédatives seront privilégiées pour traiter les animaux aux réactions émotionnelles prononcées (clomipramine, miansérine) et les molécules non sédatives seront réservées au traitement des animaux présentant une forte inhibition (fluvoxamine, miansérine).
- Le traitement des états d'anxiété permanents est une indication d'antidépresseurs chez l'animal.
- Le traitement des états d'hyper attachement qui se traduisent, le plus souvent, par une forte agitation et des troubles mictionnels.
- Le traitement des troubles cognitifs du chien âgé

Deux antidépresseurs possèdent une présentation vétérinaire, la clomipramine (CLOMICALM®), antidépresseur tricyclique et la sélégiline (SELGIAN®), IMAO de type B utilisé en médecine humaine dans le traitement de la maladie de Parkinson (18). Ces deux molécules seront donc prescrites en première intention chez l'animal. Toutefois, il est important de noter que ces molécules ne possèdent une AMM que pour le chien. Leur utilisation chez le chat doit faire l'objet d'une attention particulière. Le tableau 11 détaille les indications et les posologies de tous les antidépresseurs pouvant être prescrits chez le chien et le chat.

| Molécules | Spécialités | Indications | Posologies | |
|---------------------|-------------------|--|--------------------|------------------------|
| | | | Chat | Chien |
| Amitriptyline | LAROXYL® | Anxiété lors de malpropreté et agressions | 0,5 à 2 mg/kg/j | 2 à 6 mg/kg/j |
| <i>Clomipramine</i> | <i>CLOMICALM®</i> | <i>Anxiété de séparation avec malpropreté</i> <i>Déficit cognitif chien âgé</i> | <i>0,5 mg/kg/j</i> | <i>2 à 4 mg/kg/j</i> |
| Imipramine | TOFRANIL® | Etats dépressifs | 0,5 à 1 mg/kg/j | 0,5 à 2 mg/kg/j |
| Fluoxétine | PROZAC® | Agressions – Anxiété – Hyperactivité | 0,5 à 1 mg/kg/j | 0,5 à 2 mg/kg/j |
| Fluvoxamine | FLOXYFRAL® | Agressions – Anxiété – Hyperactivité | 0,25 à 0,5 mg/kg/j | 0,5 à 4 mg/kg/j |
| Paroxétine | DEROXAT® | Agressions – Anxiété – Hyperactivité | 0,5 mg/kg/j | / |
| <i>Sélégiline</i> | <i>SELGIAN®</i> | <i>Dépression – Anxiété – Agressions – Troubles comportementaux</i> | <i>1 mg/kg/j</i> | <i>0,5 à 1 mg/kg/j</i> |
| Miansérine | ATHYMIL® | Dépression | 5 à 10 mg/j | / |

Les spécialités en italique correspondent aux spécialités vétérinaires.

Tableau 11 : Principaux antidépresseurs utilisés en médecine vétérinaire, indications et posologies (18), (45).

III.1.4. Surdosage et toxicité

S'agissant de spécialités à usage humain, le propriétaire de l'animal traité par des antidépresseurs doit être d'autant plus vigilant quant aux effets secondaires. Le propriétaire devra donc être dûment informé lors de la délivrance de l'ordonnance, des effets indésirables attendus et des symptômes de toxicité ou surdosage.

Les antidépresseurs tricycliques ont les mêmes effets secondaires chez le chien et le chat que chez l'homme, et ce, majoritairement dus aux effets anticholinergiques et antihistaminiques. Ainsi, les effets secondaires probables sont une sédation, des vomissements, une constipation, une rétention urinaire et un abaissement du seuil épileptogène. En cas de surdosage, à partir de 20 mg/kg chez le chien, les antidépresseurs tricycliques déclenchent des troubles du rythme cardiaque de type bradycardie et arythmie qui peuvent conduire à la mort de l'animal (45).

La sélégiline, IMAO de type B, est susceptible de provoquer des troubles digestifs bénins, à savoir des vomissements chez le chien et le chat. Chez le chien, le premier signe de surdosage

se traduit par une hypersalivation constatée lors d'une ingestion de cinq fois la dose recommandée. Parfois, les symptômes peuvent être plus importants comme une ataxie, un coma, des convulsions, une hyperthermie ou un état de choc (45).

Enfin, les IRSS produisent les effets secondaires suivants chez le chat et le chien : signes digestifs (anorexie, diarrhée, vomissements), sédation ou insomnie, irritabilité et agitation et une possible constipation par la Paroxétine. Les symptômes d'intoxication chez le chien surviennent à des doses supérieures à 14 mg/kg pour la Fluoxétine, 10 mg/kg pour la Fluvoxamine et 3 mg/kg pour la Paroxétine. Les doses toxiques chez le chat ne sont pas renseignées dans la littérature. L'intoxication se traduit par des convulsions, tremblements, une hypertension et une bradycardie (45), (61).

III.2. Les anxiolytiques

L'anxiété correspond à un sentiment d'inquiétude disproportionné par rapport aux événements à venir. Elle s'exprime, dans la plupart des cas par de la nervosité, de l'irritabilité, de la peur, des difficultés de concentration et des insomnies.

III.2.1. Présentation des molécules existantes en médecine humaine

Lors d'un épisode anxieux, le traitement de référence est représenté par les benzodiazépines. Les benzodiazépines agissent en se fixant sur les récepteurs GABA (Acide Gamma AminoButyrique : messager chimique ayant pour effet de diminuer l'activité nerveuse des neurones sur lesquels il se fixe). Ce mécanisme a pour effet de potentialiser les effets du GABA par ouverture du canal aux ions chlorures. Ceci induit une hyperpolarisation des cellules avec un effet inhibiteur du type sédatif, hypnotique, anxiolytique, anticonvulsivant et amnésiant. L'action des benzodiazépines est sous l'influence de la dose administrée. A faible dose, l'effet anxiolytique sera prédominant. En augmentant les doses administrées, les effets sédatifs et hypnotiques sont plus marqués. Ces molécules sont reconnues pour leur efficacité et leur rapidité d'action. Elles possèdent une marge thérapeutique large ce qui augmente leur sécurité d'emploi et atténue leur toxicité. Cependant, cette caractéristique participe à la banalisation des benzodiazépines. Leurs effets secondaires n'en sont pas moins négligeables. Les benzodiazépines induisent une dépendance par la composante gabaergique. Un syndrome de manque avec insomnie, céphalée et agitation, peut apparaître si le traitement est arrêté brutalement. C'est pourquoi, il convient d'arrêter le traitement par une benzodiazépine, par palier progressif. Une asthénie, somnolence et hypotonie musculaire peuvent également être observées. Enfin, des cas d'amnésie antérograde ou de perturbations de phase du sommeil ont été relatés lors de l'utilisation de benzodiazépines.

D'autres molécules que les benzodiazépines sont utilisées dans le traitement de l'anxiété chez l'homme. Le méprobamate (EQUANIL®), l'hydroxyzine (ATARAX®) ou encore la buspirone (BUPSPAR®) sont des anxiolytiques. Mais leur emploi est peu ou pas fréquent chez l'animal. Nous nous intéresserons donc plus précisément aux benzodiazépines.

III.2.2. Indications et posologie chez l'homme

La France détient le record européen quant à la consommation de benzodiazépines. Ces molécules peuvent être employées dans diverses indications (31):

- Traitement de l'anxiété généralisée et de l'anxiété réactionnelle par leur effet tranquillisant
- Traitement d'appoint des autres troubles anxieux (TOC, phobies, panique, etc.)
- Prévention et traitement du délirium tremens et sevrage alcoolique
- Traitement de l'épilepsie et état de mal convulsif

Les principales benzodiazépines utilisées en médecine humaine sont résumées dans le tableau 12.

| DCI | Spécialités | Indications | Posologies |
|-------------|-------------|---|---|
| Diazépam | VALIUM® | Anxiété généralisée Sevrage alcoolique + contracture musculaire, tétonos | 5 à 25 mg/j |
| Bromazépam | LEXOMIL® | Anxiété généralisée Sevrage alcoolique | 3 à 15 mg/j |
| Prazépam | LYSANXIA® | Anxiété généralisée Sevrage alcoolique + contracture musculaire, tétonos | 20 à 40 mg/j |
| Nordazépam | NORDAZ® | Anxiété généralisée Sevrage alcoolique + contracture musculaire, tétonos | 7,5 à 15 mg/j |
| Oxazépam | SERESTA® | Anxiété généralisée Sevrage alcoolique | 20 à 60 mg/j 200 à 300 mg/j |
| Lorazépam | TEMESTA® | Anxiété généralisée Sevrage alcoolique | 2 à 5 mg/j |
| Clonazépam | RIVOTRIL® | Forme d'épilepsie rebelle | 0,05 à 0,1 mg/kg/j |
| Clobazam | URBANYL® | Anxiété généralisée Crise d'angoisse Sevrage alcoolique Epilepsie (en association) | 10 à 60 mg/j 10 à 20 mg/j 10 à 60 mg/j 0,5 mg/kg/j |
| Clotiazépam | VERATRAN® | Anxiété généralisée Sevrage alcoolique | 10 à 30 mg/j |
| Loflazépate | VICTAN® | Anxiété généralisée Sevrage alcoolique + contracture musculaire, tétonos | 1 à 3 mg/j |
| Alprazolam | XANAX® | Anxiété généralisée Sevrage alcoolique | 0,5 à 4 mg/j |

Tableau 12 : Principales benzodiazépines utilisées en médecine humaine, indications et posologies (31), (60)

III.2.3. Indications et posologies chez l'animal

La classe thérapeutique des benzodiazépines est moins employée chez les carnivores domestiques que les antidépresseurs. Cependant, elles ont leurs intérêts pour les indications suivantes (18), (45) :

- Le traitement des convulsions où le diazépam est la molécule la plus fréquemment utilisée en intra-veineuse mais également per os, chez l'espèce féline, pour laquelle le VALIUM® peut constituer un traitement d'entretien à la dose de 0,5 à 2 mg/kg. Le phénobarbital est préférentiellement utilisé pour le traitement d'entretien des crises convulsives chez le chien.
- En anesthésiologie. La seule benzodiazépine possédant une présentation vétérinaire et destinée au chat et au chien sera utilisée en priorité. Il s'agit du zolazépam (ZOLETIL®), qui associe une benzodiazépine à un alpha-2 agoniste.
- Le traitement des troubles comportementaux comportant un caractère anxieux sans agressivité. Deux schémas sont à prendre en compte,
 - o l'anxiété avec insomnie dans lesquels, le bromazépam (LEXOMIL®) à 1 mg/kg/j et le chlorazépate (TRANXENE®) de 1 à 3 mg/kg/j sont reconnus comme efficaces. Le TRANXENE® est toutefois classé comme substance stupéfiante avec des conditions de délivrance particulière.
 - o L'anxiété permanente, ou le chlordiazépoxide (LIBRIUM®) de 1 à 2 mg/kg/j, est préférentiellement utilisé.
- Le marquage urinaire chez le chat est également une indication du VALIUM® de 1,25 à 2,5 mg/animal toutes les 8 à 12 heures.
- Traitement du téton par le VALIUM®.

III.2.4. Surdosage et toxicité

Les intoxications aux benzodiazépines sont plus fréquentes chez le chat. Ce phénomène s'explique par le déficit en glucurononoconjugaaison que présente cette espèce. En effet, les benzodiazépines sont métabolisées en deux phases, la phase I principalement régie par des réactions d'oxydations et aboutissant à des métabolites actifs, et la phase II dite de conjugaison qui rend la molécule inactive et facilite son élimination. Ainsi, les temps de demi-vies des benzodiazépines seront plus longs chez le chat que chez le chien et leur toxicité sera accrue.

Lors d'un surdosage, le chat présente les symptômes suivants, par ordre de fréquence : prostration, ataxie, trémulations musculaires, agitation et coma. Des troubles digestifs tels que des vomissements sont également régulièrement observés. Les signes résultants d'une stimulation du système nerveux central sont prédominants alors que chez le chien, les signes résultant d'une dépression du système nerveux central sont les plus fréquemment présents. Ainsi, le chien présente dans 40 à 50 % des cas une ataxie et une prostration lors d'un surdosage (45).

Le cas des neuroleptiques ne sera pas abordé dans cette partie, car deux spécialités vétérinaires existent et sont prescrites en première intention en cas d'agressivité de l'animal, par exemple. Il s'agit du CALMIVET® ou du VETRANQUIL® contenant tous deux de l'acépromazine. Ces deux spécialités ne peuvent être délivrées que sur présentation d'une ordonnance (18).

IV. LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS ET LES DANGERS DE L'AUTOMÉDICATION

Les AINS sont d'usage courant dans la médecine humaine et ce, d'autant plus, que certains médicaments de cette classe, peuvent être délivrés sans ordonnance. Les propriétaires des animaux de compagnie, de plus en plus soucieux et à l'écoute du « bien-être » ou du « mal-être » de leur compagnon, n'hésitent pas à utiliser ces molécules pour les soulager. Cependant, les médicaments qui semblent « banals » pour eux, ne le sont pas systématiquement pour leur animal. Les molécules les plus communément trouvées dans les pharmacies des particuliers, que sont l'ibuprofène et l'acide acétylsalicylique, correspondent aux cas les plus fréquents d'intoxications des animaux de compagnie, par les AINS. Le pharmacien, dans son activité de dispensation et de conseil, doit être conscient de cette situation et doit pouvoir apporter aux propriétaires des informations précises sur les effets et les risques encourus.

IV.1. Mécanismes d'action des AINS

Au niveau du site inflammatoire, une forte augmentation de calcium intracellulaire induit l'activation d'une enzyme, la phospholipase, chargée de transformer les phospholipides membranaires en acide arachidonique. L'acide arachidonique est ensuite sollicitée dans les deux voies métaboliques majeures de l'inflammation, la voie de la cyclo-oxygénase et la voie de la lipo-oxygénase. Cette dernière entraîne la formation de leucotriènes qui sont responsables, entre autre, de l'augmentation de la perméabilité capillaire, d'agrégation plaquettaire et de bronchoconstriction. La voie de la cyclo-oxygénase est plus complexe. En effet, il existe deux types de cyclo-oxygénases (COX) (62):

- Les COX 1 dites constitutives, qui fonctionnent en continue et qui induisent la formation de prostaglandines « physiologiques ». Les COX constitutives se situent à différents niveaux, notamment au niveau rénal où elles sont responsables de vasodilatation avec une fonction natriurétique (élimination du sodium), au niveau de l'estomac où elles ont une fonction cytoprotectrice par la sécrétion de mucus et au niveau des bronches où elles entraînent une bronchodilatation.
- Les COX 2 dites inductibles, produites par les cytokines. Elles n'apparaissent que lors d'une agression de l'organisme. Les COX 2 induisent la formation de prostaglandines algogènes, pyrétiques et inflammatoires.

La base de l'action des AINS est l'inhibition de la formation des prostaglandines et des leucotriènes. Ce mode d'action est également à l'origine des nombreux effets secondaires de cette classe pharmacologique.

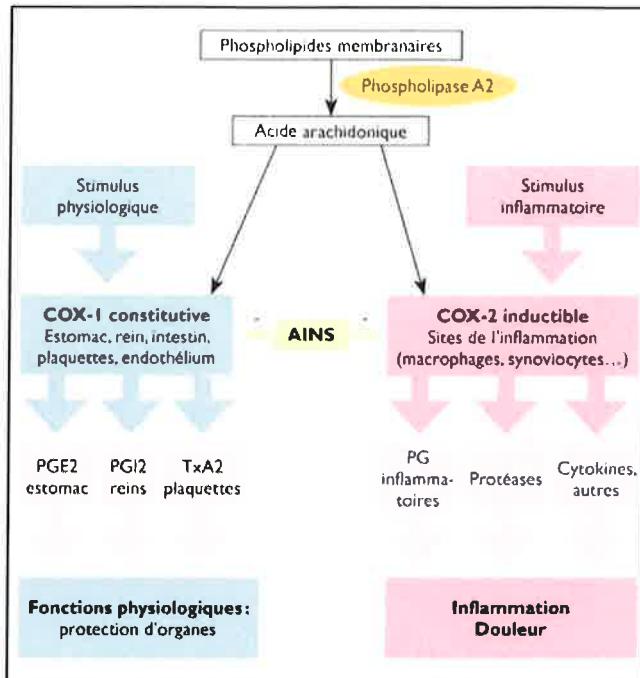


Figure 11 : « Cascade » de l'inflammation et mode d'action des AINS (63)

IV.2. Principaux effets secondaires

Les principaux effets indésirables des AINS sont dus à l'inhibition des COX constitutives qui génèrent les prostaglandines physiologiques (31), (63).

IV.2.1. Effets gastro-intestinaux

Les effets gastro-intestinaux sont valables pour tous les AINS, quelle que soit leur voie d'administration. Les cyclo-oxygénases présentes au niveau stomacal, induisent des prostaglandines cytoprotectrices. Ces dernières sont responsables de la synthèse de bicarbonates, ayant pour rôle de protéger les cellules pariétales contre l'acidité environnante, et de mucus. Les AINS, en inhibant ces cyclo-oxygénases protectrices, rendent la muqueuse plus sensible à l'acidité gastrique. Cet effet a lieu après la résorption de l'AINS et son passage dans la circulation sanguine. Il s'agit donc d'un effet systémique. Cependant, certains AINS comme l'acide acétylsalicylique, possèdent également un effet local. L'acide acétylsalicylique est peu soluble au pH de l'estomac ce qui induit une précipitation et une agression des muqueuses stomachales. Cette molécule est la plus gastro-toxique des AINS.

Les signes digestifs peuvent aller de la simple gastrite à l'ulcère. L'ulcère est une nécrose de la paroi de l'estomac, le risque hémorragique est donc présent. Et ce, d'autant plus que certains AINS ont un effet antiagrégant plaquettaire. Le risque hémorragique est ainsi potentialisé.

Néanmoins, certaines précautions peuvent être prises pour éviter ce genre de phénomène. Les AINS doivent être administrés au moment des repas, profitant ainsi de l'effet tampon des aliments. Des formes galéniques spécifiques existent pour épargner les effets gastro-intestinaux, telles que les formes tamponnées de l'acide acétylsalicylique qui diminuent le

phénomène de précipitation dans l'estomac et les formes gastro-résistantes qui épargnent l'estomac mais pas le duodénum. Une diminution des effets gastro-intestinaux peut également être obtenue en associant au traitement anti-inflammatoire, un anti-ulcéreux de la classe des Inhibiteurs de la Pompe à Protons ou encore en choisissant un AINS à spécificité COX 2 qui épargne les cyclo-oxygénases physiologiques qui sont, pour la plupart, de type 1.

IV.2.2. Effets cardiovasculaires

Les cyclo-oxygénases physiologiques sont présentes au niveau de l'endothélium vasculaire, où elles sont responsables de la vasodilatation des vaisseaux. L'inhibition de ces COX induit une vasoconstriction, ce qui explique l'effet hypertenseur des AINS.

IV.2.3. Effets rénaux

Les prostaglandines physiologiques rénales induisent une vasodilatation pour une bonne irrigation rénale et un effet natriurétique favorisant l'élimination de sodium dans les urines.

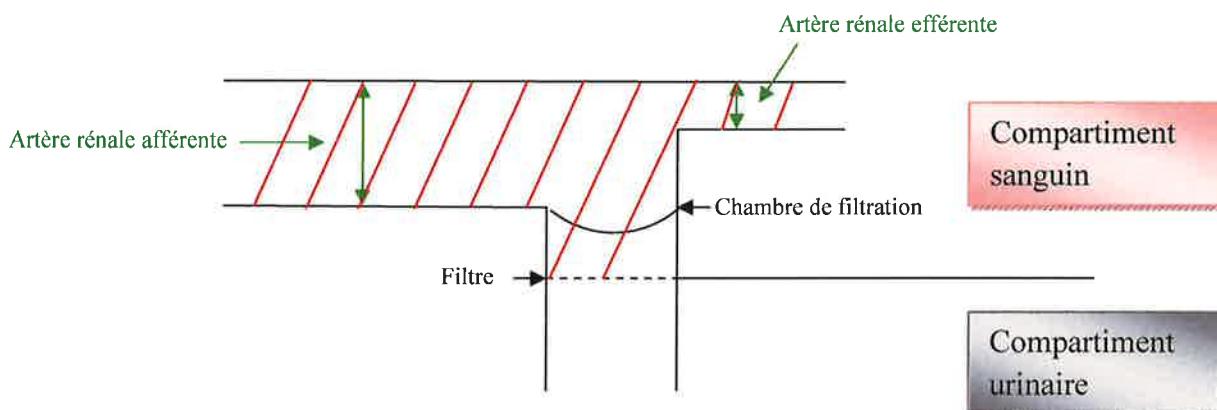


Figure 12 : Représentation schématique de la filtration glomérulaire

La capacité de filtration du rein est dépendante de la différence de pression de chaque côté du filtre glomérulaire. L'artère afférente est très dilatée. Cette dilatation est le résultat des prostaglandines rénales vasodilatrices. L'artère rénale efférente, sous la dépendance de l'angiotensine II, est de plus faible diamètre. Les AINS, par leur action inhibitrice sur les prostaglandines physiologiques, diminuent le diamètre de l'artère rénale afférente et, par conséquent, diminuent la pression dans la chambre de filtration et ainsi la filtration glomérulaire. Cet effet conduit à une insuffisance rénale. Ce mode d'action sur les prostaglandines rénales induit également un effet hypertenseur. Les prostaglandines rénales natriurétiques sont inhibées, induisant une rétention sodée et d'eau. La volémie et donc la pression artérielle sont augmentées.

IV.2.4. Effets respiratoires

Les AINS inhibent les prostaglandines bronchodilatrices ayant pour conséquence une bronchodilatation et une possible apparition de bronchospasmes. Les effets respiratoires des AINS sont également induits par l'activation de la voie de la lipo-oxygénase et la formation de leucotriènes bronchoconstrictrices.

IV.2.5. Autres effets

Les AINS présentent également une toxicité hépatique par augmentation des transaminases et des effets cutanés par phototoxicité.

Les AINS traversent la barrière hémato-encéphalique. En cas de surdosage, des troubles neuro-psychiques peuvent être recensés. Des effets sur la reproduction sont également observables. Ils sont, par ailleurs, contre-indiqués en fin de grossesse par leur effet inhibiteur des prostaglandines ocytociques responsable des contractions de l'utérus.

IV.3. Modalités d'administration des AINS aux carnivores domestiques

Bien que les mécanismes d'action et les effets secondaires soient communs à l'homme et aux animaux domestiques et donc, bien connus du pharmacien, la pharmacocinétique et la variabilité individuelle de l'espèce à traiter sont à prendre en compte. Ainsi, les molécules les plus couramment usitées en médication humaine peuvent s'avérer toxique pour le chat et le chien et sont donc à proscrire (64), (65).

La grande utilisation des AINS en médecine humaine et en médecine vétérinaire résulte des propriétés pharmacologiques intéressantes de cette classe, que sont, l'activité analgésique, l'activité anti-inflammatoire, l'activité anti-pyrétique et l'action anti-agrégant plaquettaire. Le tableau 13 suivant expose les différents AINS pouvant être utilisés chez l'homme, le chat et le chien ainsi que leurs indications et les posologies.

Des molécules d'utilisation courante chez l'homme, comme l'acide acétylsalicylique ou l'ibuprofène, remarquables par le nombre important de spécialités existantes, sont très peu ou pas représentées dans le traitement des animaux de compagnie. La limite toxique de l'acide acétylsalicylique est très faible chez le chien, de l'ordre de 50 mg/kg (45). Une administration de cet ordre en une prise suffit pour voir apparaître les premiers symptômes de la toxicité digestive. Cette dose représente le tiers de la dose minimale requise chez l'homme. Chez le chat, cette dose toxique est encore plus faible, de l'ordre de 33 mg/kg/jour du fait du déficit en glucorononconjugaaison spécifique à cette espèce. Il en va de même pour l'ibuprofène. Une atteinte digestive importante est observée chez le chien pour une dose de 100 mg/kg et chez le chat pour une dose de 50 mg/kg. L'ibuprofène est, par ailleurs, fortement déconseillé pour une utilisation chez le chat (64). De plus, les formes galéniques existant en médecine humaine pour ces molécules sont inappropriées pour la médication animale et rendent le traitement avec le respect des posologies très difficile voire impossible. Le tableau 13 et les chiffres ci-dessus, indiquent donc l'importance de privilégier les AINS possédant une AMM pour une utilisation chez les carnivores domestiques en respectant la (ou les) espèce(s) faisant l'objet de cette AMM. L'automédication par les propriétaires s'avèrent être une pratique dangereuse où le pharmacien, conscient des effets induits par cette classe pharmacologique, peut assurer un rôle crucial, en collaboration avec le vétérinaire, dans la prévention de ce genre de pratique.

| Dénomination Commune Internationale | | Chez l'homme | | Chez le chien | | Chez le chat | |
|---|---|--|--------------|----------------------------|--|----------------------------|---|
| Spécialités | Posologie | Spécialités | Indications | Posologie | Spécialités | Indications | Posologie |
| Acide acétylsalicylique | ALKAN SELIZER® ASPEGIC® CATALGINE® ASPIRINE UPSA® ASPRO® CLARALGINE® SOLUPSAN® ASPIRINE DU RHÔNE® ASPIRISUCRE® ASPIRINE pH8® | Cardiologie : 160 à 325 mg/j Douleur légère à modérée : ≤ à 3g/j Rhumatismes : 4g/j (jusqu'à 6g/j possible) | PYREVALGINE® | Antipyrétique - antalgique | 15 à 30 mg/kg | / | 10 à 20 mg/kg. Limitier au maximum le nombre d'administration (déficit en glucurononoconjuguaison accroît la toxicité) |
| Acide niflumique | NFLURIL® (liste II) | 250 mg à 1 g/j | / | Douleur aiguë ou chronique | < 5kg : 5-10mg/kg/j > 5kg : 6,25 mg/kg 2 fois/j | / | Douleur aiguë ou chronique |
| Acide méfenamique | PONSTYL® (liste II) | 250 à 500 mg 1 à 3 fois / jour | / | Douleur aiguë ou chronique | TOLFEDINE® | Douleur aiguë ou chronique | 5-10 mg par chat |
| Acide tolfénamique | / | / | TOLFEDINE® | Douleur aiguë ou chronique | 4 mg/kg/j | 4 mg/kg/j | / |
| Flunixin – Méglumine | / | / | FINADYNE® | Douleur aiguë Fièvre | 1 mg/kg/j 0,25 mg/kg | / | Fièvre |
| Ibuprofène | ADVIL® ADVILCAPS® ADVIL TAB® ANTARENÉ® BRUFEN® (liste II) GELUFENE® IBUTABS® INTRALGIS® NUREFLEX® NUROFEN® SPEDIFEN® SPIFEN® UPFEN® | 200mg à 1,2g/j | DOLOCANIL® | Douleur aiguë ou chronique | 5 mg/kg/j | / | Douleur aiguë ou chronique Déconseillé chez le chat |

Les cases grisées correspondent aux usages hors-AMM

Tableau 13 : Comparaison des principaux AINS utilisés en médication humaine et chez les carnivores domestiques (18), (31), (60), (64), (65)

| Dénomination Commune Internationale | Chez l'homme | | | Chez le chien | | | Chez le chat | |
|---|--|-----------------|---|--|------------------------------------|-------------|---|------------------------------------|
| | Spécialités | Posologie | Spécialités | Indications | Posologie | Spécialités | Indications | Posologie |
| Kétoprofène | BI PROFENID® KETESSE® KETUM® PROFENID® TOPREC® | 100 à 300 mg/j | KETOFEN® | Douleur aiguë ou chronique | 2 mg/kg le 1er jour puis 1 mg/kg/j | KETOFEN® | Douleur aiguë ou chronique | 2 mg/kg le 1er jour puis 1 mg/kg/j |
| Fénoprofène | NALGESIC® (liste II) | 300 mg à 1,2g/j | / | / | / | / | / | / |
| Naproxène | APRANAX® (liste II) | 500 mg à 1g / j | / | Douleur aiguë ou chronique | 1,5 à 2,8 mg/kg tous les 2 jours | / | / | / |
| Acide tiaprofénique | FLANID® (liste II) | 200 à 600 mg/j | / | / | / | / | / | / |
| Védaprofène | / | / | QUADRISOL® | Douleur aiguë ou chronique | 0,5 mg/kg/j | / | / | / |
| Carprofène | / | / | CARPRODYL® DOLAGIS® NOROCARP® RIMADYL® RIMIFIN® | Douleur chirurgical Douleur chronique | 2,2 mg/kg toutes les 12h | / | Douleur chirurgical Douleur chronique | 2,2 mg/kg toutes les 12h |
| Diclofénac | FLECTOR® (liste II) | 75 à 150 mg/j | / | / | / | / | / | / |
| Indométacine | VOLTAREN® XENID® (liste II) | 50 à 150 mg/j | / | / | / | / | / | / |
| Sulindac | CHRONO-INDOCID® (liste I) | 50 à 150 mg/j | / | / | / | / | / | / |
| Piroxicam | ARTHROCINE® BREXIN® (liste I) | 50 à 150 mg/j | / | / | / | / | / | / |
| Méloxicam | CYCLADOL® (liste I) | 10 à 20 mg/j | / | Carcinome Arthrose Cystite, urétrite | 0,3 mg/kg/j | / | / | / |
| Ténoxicam | FELDENE® (liste I) | 7,5 à 15 mg/j | METACAM® | Douleur chirurgicale Douleur chronique | 0,1 mg/kg/j | METACAM® | Douleur chirurgicale Douleur chronique | 0,1 mg/kg/j |
| Nimésulide | ZOFORA® (Liste I) | 10 à 20 mg/j | / | / | / | / | / | / |
| | NEXEN® (liste I) | 200 mg/j | SULIDENE® | Douleur aiguë ou chronique | SC, IM : 4 mg/kg/48h | SULIDENE® | Douleur aiguë ou chronique | SC, IM : 4 mg/kg/semaine |

Tableau 13 (suite) : Comparaison des principaux AINS utilisés en médecine humaine et chez les carnivores domestiques (18), (31), (60), (64), (65)

Ainsi, le modèle animal possède des spécificités qui lui sont propres. La simple transposition des données connues sur l'homme à l'animal serait une pratique inappropriée voire dangereuse. Les différences physiologiques et métaboliques qui existent entre l'homme et l'animal et entre les animaux eux-mêmes doivent faire l'objet d'une attention particulière lors de la décision d'un schéma thérapeutique et de la délivrance d'un traitement. Ces différences expliquent également les dangers que peut représenter l'automédication chez les animaux de compagnie. Le pharmacien, lors d'un conseil ou de la délivrance de médicaments vétérinaires, doit intervenir auprès du propriétaire, en collaboration avec le vétérinaire, pour bannir ce type de pratique et fournir une information complète sur les modalités de prise d'un traitement, les effets secondaires attendus et les signes d'un surdosage ou d'une intoxication. Il apparaît évident que ces informations ne peuvent être diffusées aux propriétaires sans une formation complète et des connaissances et compétences adéquates dans ce domaine particulier.

La troisième partie de cette thèse s'intéresse aux formations reçues par les deux ayants-droits principaux en matière de médicaments vétérinaires. Les formations des pharmaciens et des vétérinaires sont ainsi comparées afin de définir les points forts et les points faibles de chacune quant à la délivrance de médicaments vétérinaires. Une enquête réalisée auprès des pharmaciens d'officine viendra également témoigner de leur pratique quotidienne vis-à-vis des demandes vétérinaires et de leur ressenti face à celles-ci.

PARTIE III : FORMATION COMPARÉE DES PHARMACIENS ET DES VÉTÉRINAIRES.

Les pharmaciens et les vétérinaires disposent tous deux du droit de délivrance d'un médicament vétérinaire. La délivrance n'est pas un acte anodin. Elle implique un contrôle de la validité de l'ordonnance, une analyse de son contenu, une vérification des modalités du traitement (doses, voie d'administration, durée, etc), les contre-indications et les interactions. La délivrance induit, ensuite, un dialogue avec le patient ou le propriétaire de l'animal afin de s'assurer que ce dernier possède toutes les informations nécessaires pour une bonne observance du traitement mais également pour qu'il soit prévenu des éventuels effets indésirables. Cette délivrance ne peut se faire qu'à partir de connaissances solides sur l'espèce concernée, la (ou les) pathologie(s) traitée(s) et sur les molécules utilisées pour le traitement. Le pharmacien et le vétérinaire suivent un cursus universitaire différent que nous allons étudier et comparer dans le prochain chapitre afin de définir si leur base de formation est suffisante pour accomplir l'acte de délivrance de médicament vétérinaire.

I. CURSUS UNIVERSITAIRE DES PHARMACIENS ET DES VÉTÉRINAIRES

I.1. La formation des pharmaciens en France

I.1.1. Historique de la pharmacie française

Les premières écoles de pharmacie ont été créées en France par la loi du 21 germinal an XI (11 avril 1803). Elles étaient au nombre de trois : Paris, Montpellier et Strasbourg. Cette loi prévoyait l'enseignement de 4 disciplines : la chimie, la botanique, la pharmacie et l'histoire naturelle du médicament, enseignées par un professeur nommé par l'Etat. Alors que les écoles de médecine sont rattachées à l'université de France par Napoléon dès 1806, les écoles de pharmacie devront patienter jusqu'à l'ordonnance du 27 septembre 1840 pour l'être à leur tour. Cette même année, 26 écoles préparatoires de médecine et de pharmacie sont créées. Restent en exercice 24 unités de formations qui, par décret, le 24 mai 1920, deviennent des facultés. Dans le même temps, les enseignements prodigués dans ces écoles s'amplifient et témoignent de l'évolution de la profession du pharmacien (66). Ainsi sont créées :

- La toxicologie chimique en 1834,
- La chimique organique et la pharmacie chimique en 1859 et 1868 respectivement,
- La chimie analytique en 1877
- La minéralogie et l'hydrologie en 1882,
- La chimie biologique en 1907,
- La législation et la déontologie en 1945,
- La pharmacodynamie en 1952,
- La biochimie appliquée en 1959, la parasitologie en 1960, l'endocrinologie en 1966 et l'hématologie en 1968.

Les deux voies qui, depuis la fin de la Révolution, permettaient l'exercice de la profession de pharmacien, sont abolies en 1909 pour introduire l'unicité du diplôme de pharmacien. Les huit ans de stage dans une officine agréée ou les trois ans de stages suivis des trois années de cours dans une école sont remplacés par un cursus en 4 ans précédés d'un stage d'un an auprès d'un pharmacien agréé. La cinquième année est introduite en 1968 pour permettre la pré-spécialisation officine, biologie ou industrie. La réforme de 1984 ajoute une sixième année au cursus de pharmacien pour permettre le stage hospitalo-universitaire en cinquième année et la soutenance d'une thèse d'exercice (66).

Il est intéressant de noter que parallèlement au cursus universitaire des pharmaciens, le médicament a également fait l'objet de modification et d'évolution dans sa définition et dans sa réglementation. Pour exemple, la première définition du médicament fut introduite en 1941 comme étant « toute drogue, substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, et conditionnée en vue de la vente au poids médicinal ». Ce n'est qu'en 1965 que la notion animale est ajoutée à cette définition par la directive du conseil de la CEE (66).

I.1.2. Organisation générale des études de pharmacie en France

Les études pharmaceutiques en France sont encadrées par l'arrêté du 17 juillet 1987 modifié, relatif au régime des études en vue du diplôme d'Etat de docteur en pharmacie (67). Deux cursus sont détaillés : un cursus « court » (6 ans) dit de pharmacie générale et un cursus long (9 à 10 ans) dit de pharmacie de spécialité. Dans le cadre de cette thèse, seul le cursus court suivi par le pharmacien d'officine sera détaillé.

Les études de pharmacie se composent de trois cycles de deux ans. Le premier cycle est déterminant pour la poursuite des études car il comprend la Première Année Commune aux Etudes de Santé (PACES) et la deuxième année. La PACES a été créée par la loi du 7 juillet 2009 (68) et est entrée en vigueur pour l'année universitaire 2010 – 2011. Elle regroupe 4 spécialités, pharmacie, médecine, odontologie et maïeutique, en une année commune. La première année de médecine et de pharmacie notamment, a toujours été une source d'échecs majeurs pour les étudiants de par le grand nombre d'inscrits et du faible numérus clausus. La PACES a été introduite dans le but de réduire ce problème en permettant à l'étudiant au cours de cette première année commune, de redéfinir ses choix et de se réorienter vers d'autres filières médicales si besoin (69).

Pendant les 6 années d'études, les étudiants doivent acquérir une formation commune de base dont le contenu est précisé dans l'arrêté du 17 juillet 1987 modifié, mais non l'organisation, et six unités d'enseignements (U.E) débutant en 2ème cycle. Ces unités d'enseignements sont des pré-spécialisations et l'étudiant doit en valider au moins une par année.

I.1.3. Le premier cycle d'étude pharmaceutique

Le premier cycle comprend la PACES ou L1 santé et la deuxième année. Il est constitué d'enseignements théoriques et de travaux dirigés.

a) La PACES ou L1 santé

L'arrêté du 28 octobre 2009 modifié définit les modalités relatives à la première année commune aux études de santé (70). La PACES est divisée en 2 semestres. L'étudiant ayant choisi de s'inscrire au concours de pharmacie doit suivre sept Unités d'Enseignements (UE) du tronc commun (communes aux 4 spécialités) et une UE spécifique à sa filière.

Cette formation propose des enseignements généraux et énonce des bases et des principes scientifiques communs à chaque filière. Une initiation à la connaissance du médicament est dispensée et comprend le cadre juridique du médicament, son cycle de vie et des notions de pharmacologie générale.

L'UE spécifique pharmacie est, quant à elle, fonction de chaque faculté enseignant la PACES. Dans la plupart des facultés, les enseignements apportés, approfondissent les notions abordées lors du tronc commun. La chimie, qu'elle soit organique, minérale ou analytique sera appliquée aux sciences pharmaceutiques, la galénique du médicament sera détaillée et des notions sur l'organisation du monde vivant (animal et végétal) seront ajoutées.

b) La deuxième année

La deuxième année des études de pharmacie est le prolongement de la PACES. Elle va permettre de compléter les connaissances théoriques acquises lors de la première année commune. Ces bases fondamentales seront nécessaires à l'étudiant pour comprendre l'action du médicament et son interaction avec les mécanismes biologiques de l'organisme. L'étudiant doit réaliser, dès le début de la deuxième année, un stage d'initiation de six semaines en officine sous la tutelle d'un pharmacien agréé. Il est ainsi confronté au fonctionnement d'une officine et aux modalités de dispensation des médicaments.

I.1.4. Le deuxième cycle : 3^{ème} et 4^{ème} année

La troisième et la quatrième année ont pour but de familiariser l'étudiant aux cas concrets qu'il peut rencontrer lors de son futur exercice professionnel. Les enseignements abordent diverses disciplines qui vont permettre à l'étudiant de comprendre :

- Tous les aspects relatifs aux médicaments : conceptions, structures, origines, propriétés physiques et chimiques, formulations et fabrications des formes médicamenteuses, contrôles analytiques et techniques de dosage, biodisponibilités, propriétés pharmacologiques, effets toxiques, notions de relation structure-activité, utilisations thérapeutiques, pharmacovigilance, toxicovigilance, etc.;
- Les connaissances nécessaires à la compréhension des pathologies les plus courantes et des investigations biologiques concourant au diagnostic, au traitement et au suivi de celles-ci,
- Les maladies, leurs étiologies et leurs physiopathologies

Ces enseignements peuvent être rassemblés et coordonnés autour d'une même thématique dans le but d'inciter l'étudiant à développer ses capacités de synthèse et son esprit critique et de lui permettre de prendre conscience des exigences de la profession et de son aptitude à y faire face. Des travaux pratiques sont également prévus pour inculquer la rigueur, l'habileté à

manipuler, le souci de contrôler la qualité du produit et la capacité à conduire une expérience de manière autonome pour en analyser et interpréter les résultats acquis.

Deux stages en officine répartis sur les deux années permettent à l'étudiant de confronter ses connaissances théoriques à la pratique.

A la fin de ce deuxième cycle, l'étudiant doit avoir développé d'une part, des connaissances fondamentales indispensables et spécifiques à chaque discipline, faisant suite à celles acquises lors du premier cycle, lui donnant ainsi une solide culture scientifique et lui permettant de devenir par la suite un spécialiste du médicament et de la biologie clinique. D'autre part, à travers la mise en œuvre d'enseignements coordonnés et interdisciplinaire, des connaissances biomédicales et thérapeutiques le préparent à la prise en charge du patient.

A la fin de chaque année, l'étudiant doit choisir un enseignement optionnel qui le spécialise progressivement dans la filière de son choix. Ces enseignements sont spécifiques à chaque UFR.

Il est important de noter, qu'à ce stade, seul le modèle humain est abordé.

I.1.5. Le troisième cycle : 5^{ème} et 6^{ème} année filière officine

Ce troisième cycle est un cycle de spécialisation à orientation professionnelle. Les enseignements prodigués sont adaptés à la filière choisie et confrontent l'étudiant aux situations rencontrées dans son futur exercice professionnel.

a) Le stage hospitalo-universitaire

La cinquième année débute par un trimestre de synthèse dans lequel les enseignements de la formation commune de base sont regroupés sous forme d'études de cas, de thèmes de pathologie ou de pharmacie clinique faisant intervenir diverses disciplines qui préparent l'étudiant aux prises de fonctions hospitalières. Le stage hospitalo-universitaire s'effectue à mi-temps sur une période de 12 mois. L'étudiant est obligatoirement inclus dans une pharmacie hospitalière et dans, au moins, deux unités de soins et/ou un département de biologie. Ce stage a pour but de former l'étudiant à la prescription de médicaments, aux analyses biologiques et à résoudre les contraintes engendrées par le suivi thérapeutique d'un patient. L'étudiant doit prendre conscience du rôle du pharmacien dans l'organisation des soins. Il ne doit pas seulement se préoccuper du médicament mais aussi et surtout du type de patient auquel il est administré. Ce stage est complété par les enseignements spécifiques à la filière choisie.

b) Les enseignements spécialisés

La cinquième et la sixième année, filière officine, sont coordonnées par des Unités d'Enseignements théoriques en vue de la préparation à la prise de fonction officinale. A la fin de la sixième année, l'étudiant doit au moins avoir validé 4 UE. Le programme et l'organisation des enseignements des UE varient en fonction des possibilités et des compétences de chaque UFR. Cependant, ces enseignements doivent abordés quatre thèmes principaux :

- l'entreprise officinale qui comprend les notions de législation, de gestion et management ainsi que le rôle du pharmacien dans la santé publique ;
- la dispensation du médicament qui inclue la communication à l'officine, la relation médecin/pharmacien pour une prise en charge optimal du patient, l'analyse de prescription ;
- la prise en charge globale du patient à l'officine avec le suivi pharmaceutique (dossier patient), le protocole de soins à domicile et la compréhension des résultats d'analyses biologiques ;
- le conseil à l'officine incluant les médicaments et les autres produits de santé.

Un stage de 6 mois à temps plein dans une officine, lors de la sixième année, doit permettre à l'étudiant de maîtriser ces enseignements spécifiques à son exercice, grâce à la pratique professionnelle.

Le diplôme d'Etat de docteur en sciences pharmaceutiques est délivré à l'étudiant après la soutenance d'une thèse.

c) L'enseignement de la pharmacie vétérinaire

Dans la plupart des cas, l'enseignement sur les médicaments vétérinaires apparaît seulement pendant le troisième cycle universitaire et uniquement pour la filière officine. Le volume horaire consacré à la pharmacie vétérinaire varie, en fonction des facultés, entre 15 heures et 25 heures de manière générale. Le contenu des cours prodigués est également très variable. Le tableau 14 fournit des exemples sur la formation vétérinaire dans dix facultés de pharmacie en France.

Le volume horaire consacré à cette discipline est très faible chez les pharmaciens et ne constitue pas un enseignement à part entière. Dans les exemples cités, seule la faculté de Rennes consacre 80 heures à cet enseignement. Il est, cependant, optionnel. La pharmacie vétérinaire est, dans la plupart des cas, abordée dans le cadre général du conseil à l'officine alors que les futurs pharmaciens seront également amenés, dans l'exercice de leurs fonctions, à délivrer des médicaments sur prescription. Leur formation ne comporte pas ou peu d'enseignements sur la physiologie animale, les maladies et les thérapeutiques associées. Des analyses détaillées d'ordonnances à visée vétérinaire sont occultées dans la formation actuelle du pharmacien et lui permettrait pourtant, de prodiguer les informations et conseils appropriés à la bonne observance du traitement délivré. Le rôle du pharmacien dans la délivrance de médicaments vétérinaires, n'est pas seulement limité au conseil et aux antiparasitaires externes. La formation sur la pharmacie vétérinaire, en l'état, prépare le pharmacien à un rôle restreint et non adapté.

| Formation en cinquième année officine | | | |
|--|----------------------------|-------------------------------------|---|
| Facultés | UE | Volume horaire | Intitulé /Contenu |
| Besançon | Obligatoire | 20 heures | Pharmacie vétérinaire Médicaments vétérinaires : - Carnivores domestiques : chat/chien <ul style="list-style-type: none"> • Parasites externes : biologie, pathogénie et traitement • Contraception / Reproduction - Bovins, équidés et animaux de basse-cour <ul style="list-style-type: none"> • Parasites : biologie, pathogénie et traitement - Animaux de rente <ul style="list-style-type: none"> • Maladies bactériennes et virales (manifestation clinique, traitement et prévention) - Nouveaux Animaux de Compagnie |
| Bordeaux | Obligatoire | 15 heures | Médicaments vétérinaires : - Carnivores domestiques : chat/chien <ul style="list-style-type: none"> • Parasites externes : biologie, pathogénie et traitement • Contraception / Reproduction - Bovins, équidés et animaux de basse-cour <ul style="list-style-type: none"> • Parasites : biologie, pathogénie et traitement - Animaux de rente <ul style="list-style-type: none"> • Maladies bactériennes et virales (manifestation clinique, traitement et prévention) - Nouveaux Animaux de Compagnie |
| Lyon | Obligatoire Optionnelle | 10 heures 5 heures | Médicaments vétérinaires Perfectionnement |
| Nantes | Obligatoire | Non renseigné | Pharmacie vétérinaire <ul style="list-style-type: none"> • Conseils vétérinaires |
| Rouen | Obligatoire | 15 heures | Pharmacie vétérinaire |
| Tours | Obligatoire | 20 heures | Pharmacie vétérinaire |
| Formation en sixième année officine | | | |
| Facultés | UE | Volume horaire | Intitulé /Contenu |
| Angers | Obligatoire | 20 heures | Médicaments vétérinaires et législation Pharmacie vétérinaire : <ul style="list-style-type: none"> - Aspects législatifs - Eléments de parasitologie - Principales pathologies des animaux de compagnie, bovins, équins, lapins, volailles : caractéristiques et traitements - Principes actifs en médecine vétérinaire - Formes galéniques spécifiques - Rayon vétérinaire |
| Clermont-Ferrand | Obligatoire | 22 heures | Pharmacie vétérinaire : <ul style="list-style-type: none"> - Aspects législatifs - Eléments de parasitologie - Principales pathologies des animaux de compagnie, bovins, équins, lapins, volailles : caractéristiques et traitements - Principes actifs en médecine vétérinaire - Formes galéniques spécifiques - Rayon vétérinaire |
| Limoges | Obligatoire | 15 heures | Conseil à l'officine : Médicaments vétérinaires |
| Rennes | Optionnelle | 40 heures 20 heures 20 heures | - Pharmacie vétérinaire - Zoopharmacie - Thérapeutique antiparasitaire |

Tableau 14: Exemples de formation vétérinaire dispensée dans dix facultés de pharmacie (71), (72), (73), (74), (75), (76), (77), (78), (79), (80).

I.2. La formation des vétérinaires en France

I.2.1. Historique des écoles vétérinaires françaises

La première école vétérinaire mondiale fût créée en France en 1761 dans un contexte particulier. En effet, une épidémie de peste bovine décimait des troupeaux entiers depuis 1714. La morve, maladie du cheval très préjudiciable aux troupes de cavalerie, faisait également des ravages. Claude Bourgelat, dirigeant de l'Académie royale d'équitation établie à Lyon et passionné d'anatomie et de pathologies équines, réfléchit à la création d'un enseignement vétérinaire ayant pour but de soigner et préserver l'espèce équine. Fort de sa renommée par l'écriture de traités équins publiés dans l'Encyclopédie et grâce à l'aide de Léonard Bertin, ministre de Louis XV, Claude Bourgelat créa le premier établissement vétérinaire à Lyon (81). L'arrêt du Conseil du Roi du 4 août 1761 précisa que cet établissement devrait prendre en charge différentes espèces et notamment les bestiaux. Cette école fût ouverte aux médecins et chirurgiens souhaitant s'instruire dans la pratique de l'expérimentation et de l'étude de la pathologie comparée. Bourgelat fût également à l'initiative de la création de l'Ecole vétérinaire d'Alfort en 1765.

Son objectif était de former des spécialistes en médecine vétérinaire et en zootechnie capable de lutter contre les épidémies. Son enseignement était divisé en deux semestres :

- En hiver et au printemps, l'ostéologie, la myologie, la splanchnologie et la matière médicale interne et externe étaient enseignés ;
- En été et à l'automne, l'organisation des études selon Bourgelat prévoyait la connaissance extérieure des animaux, le choix des chevaux, la botanique, la pharmacie, la chimie, la connaissance des maladies internes et externes, les appareils et bandages et la théorie et la pratique des opérations à la main avec l'instrument tranchant et brûlant sur le corps des animaux vivants;
- Toute l'année, des notions d'hygiène, de forge et de ferrure étaient inculquées.

Initialement prévues sur 2 ans, ces études passèrent à 4 ans grâce à l'arrêt royal du 11 août 1765 qui précisa également que les anciens élèves des Ecoles Vétérinaires étaient autorisés à s'installer dans le lieu de leur choix pour exercer leur pratique et sous le titre de « Breveté du Roy en l'Art vétérinaire ». C'était le premier diplôme de vétérinaire. Puis, suite à la réforme des études du décret du 15 janvier 1813, les artistes-vétérinaires prirent le titre de médecin vétérinaire s'ils sortaient de l'école d'Alfort ou de maréchal vétérinaire s'ils sortaient de l'école de Lyon. La situation fût unifiée suite à l'ordonnance du 1^{er} septembre 1825 avec un diplôme de vétérinaire unique associé à 4 ans d'études (82).

Les écoles vétérinaires de Toulouse et de Nantes furent respectivement créées en 1828 et 1979 (83), (84).

I.2.2. Organisation générale du cursus vétérinaire

Les études vétérinaires sont structurées par l'arrêté du 20 avril 2007 consolidé relatif aux études vétérinaires (85) pour leur organisation générale d'une part et par la directive

2005/36/CE du 7 septembre 2005 (86) pour l'enseignement dispensé d'autre part. L'organisation pédagogique de la formation et la répartition des enseignements théoriques, pratiques et dirigés est cependant propre à chaque établissement.

En France, le cursus vétérinaire se déroule sur 5 années de formation comprenant huit semestres de tronc commun avec les septième et huitième semestres essentiellement orientés vers la pratique et la clinique et de deux semestres d'approfondissement où l'étudiant se spécialise dans un des six domaines professionnels suivant : les animaux de production, les animaux de compagnie, les équidés, la santé publique vétérinaire, la recherche ou l'industrie. La formation est organisée en unités d'enseignement et le volume horaire des enseignements magistraux doit être égal à celui des enseignements pratiques, cliniques et dirigés. Cette formation ainsi dispensée doit permettre aux futurs vétérinaires d'acquérir des compétences, un savoir-faire et un savoir-être tel que décrit dans le référentiel de diplôme dénommé « Cursus vétérinaire » et établis par le Ministre de l'Agriculture et de la Pêche en juillet 2008 (87).

L'accès aux écoles vétérinaires françaises est limité et se réalise sur concours. Avant l'inscription aux concours, l'étudiant doit avoir effectué deux premières années au sein d'une école préparatoire, d'une université ou encore dans des établissements assurant la préparation du BTSA (Brevet de Technicien Supérieur Agricole) ou de certains DUT (diplôme universitaire de technologie) et BTS (Brevet de Technicien Supérieur). L'étudiant doit avoir acquis des notions sur les matières de base que sont la physique, la chimie, la biologie et les mathématiques appliqués aux sciences biologiques. Il peut ensuite se présenter à un des cinq concours suivants :

- Concours A ouvert aux étudiants issus des classes préparatoires BCPST (Biologie, Chimie, Physique, Sciences de la Terre). 376 places leur sont réservées soit 94 par Ecole Nationale Vétérinaire (ENV) ;
- Concours A TB ouvert aux étudiants issus de classes préparatoires technologie et biologie avec l'option biologie et biochimie. 8 places sont réservées à ces étudiants soit 2 par ENV ;
- Concours B ouvert à 44 étudiants inscrits à l'université, en licence scientifique dans les domaines des sciences de la vie, sous réserve d'avoir validé la 2^{ème} année de licence, soit 11 par ENV ;
- Concours C ouvert aux titulaires de certains BTSA, DUT ou BTS. 36 places sont ouvertes soit 9 par ENV ;
- Concours D ouvert aux docteurs en médecine, pharmacie, chirurgie dentaire et aux titulaires d'un master à dominante biologique. La sélection se fait sur dossier et après un entretien. Quatre candidats peuvent être admis par ce concours soit un par ENV (88).

Le diplôme d'Etat de docteur vétérinaire est délivré aux étudiants après les cinq années d'études au sein d'une Ecole Nationale Vétérinaire et la soutenance d'une thèse.

I.2.3. Le tronc commun

La formation de base dure 4 ans et permet d'obtenir le Diplôme d'Etudes Fondamentales Vétérinaires (DEFV).

La première et la deuxième année de formation sont des années très théoriques portant sur l'animal sain et les sciences fondamentales. L'étudiant va donc pouvoir développer des connaissances adéquates des sciences sur lesquelles se fondent les activités du vétérinaire et des connaissances sur la structure et les fonctions des animaux en bonne santé, sur leur élevage, leur reproduction et leur hygiène en général. L'étudiant acquiert également des notions de sémiologie c'est-à-dire l'étude des symptômes et des signes cliniques pour comprendre les principaux dysfonctionnements.

La troisième et la quatrième année d'étude portent sur les sciences cliniques, la production animale et l'hygiène alimentaire, mais également sur les pathologies médicales, chirurgicales et de la reproduction. L'enseignement relate les différentes spécialités relatives aux animaux de compagnie, équidés et animaux de production. L'organisation de la formation se déroule sous forme d'enseignements coordonnés de manière à inculquer à l'étudiant des connaissances appropriées sur les causes, la nature, les effets, le diagnostic et le traitement des pathologies des animaux qu'ils soient considérés individuellement ou en groupe (86). Une attention particulière est portée sur les pathologies animales transmissibles à l'homme. L'étudiant prend ainsi conscience de sa place au centre de la santé publique. Des notions de médecine préventive, d'hygiène lors de la circulation de denrée alimentaire et de dispositions législatives et réglementaires viennent renforcer cette position.

L'enseignement se compose de cours magistraux mais aussi de travaux pratiques ou dirigés, de travaux tutorés et de stages qui vont permettre à l'étudiant de développer ses capacités de synthèse, de réflexion et de confronter ses connaissances théoriques à la pratique.

Le tronc commun permet à l'étudiant d'acquérir une culture vétérinaire généraliste sur :

- La prévention des maladies et le maintien des animaux dans des états de bien-être et de bonne santé ;
- L'étiologie, la pathogénie, les signes cliniques, les lésions, l'épidémiologie, le diagnostic, le pronostic, le traitement, la prophylaxie et la réglementation des principales maladies touchant les espèces animales rencontrées dans l'Union Européenne ;
- La maîtrise des risques sanitaires tout au long de la chaîne alimentaire (87).

I.2.4. La cinquième année d'approfondissement

Cet approfondissement dure une année et porte sur un des six domaines présentés dans l'arrêté du 20 avril 2007 relatif aux études vétérinaires. Durant cette année, l'étudiant doit approfondir ses compétences acquises pendant le tronc commun dans le domaine de son choix. Il complète ainsi sa formation de clinicien dans des domaines le préparant à l'exercice de ses futures responsabilités professionnelles vis-à-vis de ses clients, de la profession

vétérinaire, de l'administration et de la société. Cette année comprend également la préparation à la thèse d'exercice qu'il devra soutenir pour obtenir le diplôme d'Etat de vétérinaire.

I.2.5. La formation pharmaceutique des étudiants vétérinaires

Le médicament vétérinaire fait partie intégrante de la profession. Cette formation est donc dispensée au cours des huit premiers semestres de tronc commun. La pharmacie et la pharmacologie sont enseignées comme des disciplines à part entières pendant les deux premières années de formation. Elles sont ensuite intégrées aux enseignements coordonnés afin d'inculquer au futur vétérinaire, les bases de sa démarche diagnostic-traitement. Leur formation se déroule majoritairement en deux temps. L'étudiant acquiert dans un premier temps des bases sur :

- L'organisation de l'industrie pharmaceutique et du marché du médicament ;
- La pharmacocinétique et la pharmacodynamie. Les caractéristiques physiques et chimiques des xénobiotiques sont abordés que ce soit pour ce qui concerne la formulation des médicaments ou leur devenir chez l'animal et dans l'environnement, leur toxicité et/ou activité pharmacologique ;
- Les principes de la détermination des schémas posologiques ainsi que leur ajustement ;
- La législation et la réglementation du médicament vétérinaire (détention/prescription/délivrance) ;

Ces bases leur permettent ensuite d'acquérir des connaissances sur les principales classes pharmacologiques utilisées en médecine vétérinaire avec les principales molécules qui s'y rattachent, leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacologiques, leurs modes d'action, leurs indications, les principaux effets secondaires et les contre-indications éventuelles.

A titre d'exemple, l'enseignement de la pharmacie et de la pharmacologie représente un volume horaire de 115 heures pour l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon (89) et 142 heures pour l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse (90) et ce pour l'ensemble du tronc commun. L'UFR de pharmacie de Dijon propose, pour ce même enseignement, représenté par les matières suivantes, pharmacologie, pharmacie galénique, chimie thérapeutique, pharmacocinétique, un volume horaire de 381 heures réparti de la deuxième à la quatrième année d'étude (91).

I.3. Conclusion

De manière générale, les enseignements prodigués lors de la Formation Commune de Base des études pharmaceutiques sont répartis comme indiqué dans la figure 13. Les connaissances sont orientées pour que le pharmacien puisse comprendre le mode d'action des médicaments par classes thérapeutiques et le sort de ceux-ci dans l'organisme ainsi que le mécanisme des pathologies. Le pharmacien est également impliqué dans la compréhension des investigations notamment biologiques permettant le diagnostic des affections et le suivi de traitements. Toutes ces connaissances font du pharmacien un expert ou, du moins, un analyste confirmé en ce qui concerne le médicament.



Figure 13 : Répartition des thèmes de formation : exemple de la faculté de Nantes (92)

Ces enseignements sont ciblés sur le modèle humain. Le modèle animal n'est abordé que lors du troisième cycle et seulement pour la filière officine. L'enseignement de la pharmacie vétérinaire ne représente qu'un faible volume horaire et n'est pas dispensé de manière homogène entre les facultés. La plupart des formations recueillies ne relatent que le conseil vétérinaire alors que le pharmacien a également un rôle important dans la dispensation de médicament sur ordonnance notamment pour les médicaments humains à usage vétérinaire. Sa formation, en l'état, ne semble pas lui permettre d'être pleinement à l'aise et compétent dans cette fonction.

Le vétérinaire, quant à lui, dispose des bases pharmaceutiques, réglementaires, scientifiques et techniques nécessaires à la préparation, à la délivrance au détail, à la prescription et à l'utilisation raisonnée des médicaments vétérinaires au cours de son activité professionnelle. Cependant, sa formation reste très globale par rapport au pharmacien qui maîtrise le produit pharmaceutique de la matière première jusqu'à la forme galénique finale. L'utilisation raisonnée du médicament vétérinaire doit aller vers une coopération totale entre ces deux corps professionnels où chacun met à disposition ses compétences pour appliquer un traitement approprié à une pathologie donnée.

I.4. La formation continue en pharmacie vétérinaire

Comme tout professionnel de santé, le pharmacien a une obligation de développement professionnel continu prévu dans le Code de la Santé Publique de l'article L4236-1 à L4236-4 (2). Cette formation continue a pour objectif premier, le perfectionnement des connaissances. En fonction de son activité ou des évolutions en matière de santé, le pharmacien doit exercer ses fonctions avec les compétences appropriées et doit avoir la possibilité de se spécialiser dans un domaine particulier. En ce qui concerne la pharmacie vétérinaire, le pharmacien peut bénéficier d'une remise à niveau ou d'un approfondissement d'enseignement, majoritairement sous forme de Diplôme Universitaire (DU). Seulement 6 facultés en France sont habilitées, en 2012, à proposer cet enseignement de pharmacie vétérinaire et une unique session est organisée par année universitaire. Ces Diplômes Universitaires font suite au décret du 24 avril 2007 relatif aux modalités de prescription et de délivrance au détail des médicaments vétérinaires qui a renforcé le nouveau rôle du pharmacien dans la dispensation de ces produits.

La faculté de Lyon a innové en 2012 en proposant un Diplôme Universitaire unique en France spécifiquement focalisé sur la pharmacie vétérinaire des petits et grands animaux. Conscients du besoin existant de la pharmacie vétérinaire dans la pratique quotidienne du pharmacien, des enseignants chercheurs de la faculté de pharmacie se sont associés aux enseignants de l'école vétérinaire de Lyon, Vetagro Sup, dans le but de préciser le rôle du pharmacien dans la dispensation de médicaments vétérinaires. Les pharmaciens ont, ainsi, la possibilité d'acquérir des connaissances spécifiques et des compétences sur les petits et grands animaux afin de connaître leurs besoins, de conseiller les spécialités adéquates ou d'orienter les propriétaires chez le vétérinaire si la demande dépasse leur qualification. Les pharmaciens acquièrent également des notions pour informer le public sur les risques de santé publique causés par les pathologies animales. La formation a une capacité d'accueil de 20 personnes pour une durée de formation de 120 heures réparties sur 3 semaines (73).

Les UFR de Marseille et de Toulouse ont suivi cette initiative et proposent également un DU de pharmacie vétérinaire. Quelle que soit leur implantation, les pharmaciens d'officine vont pouvoir acquérir des connaissances approfondies sur les animaux de rente et de compagnie, leurs conditions d'élevage, les diverses pathologies et les traitements appropriés. Ils pourront ainsi, acquérir les compétences nécessaires pour assurer leur nouveau rôle dans la dispensation des médicaments vétérinaires (93).

La faculté de Lille est habilitée à dispenser une formation similaire aux précédentes sous la forme d'un Diplôme d'Etudes Complémentaires Universitaires (DUEC). Le pharmacien bénéficie d'une remise à niveau de ses connaissances sur la pharmacie vétérinaire et le conseil qui en découle.

La faculté de Besançon délivre un Diplôme d'Université de pharmacie vétérinaire focalisé sur les animaux de compagnie (71). Les pharmaciens peuvent acquérir les connaissances de bases physiologiques, nutritionnelles et pathologiques sur les animaux de compagnie. La formation porte sur des notions législatives, les pathologies les plus courantes selon les espèces et les

médicaments vétérinaires adaptés à chaque pathologie. L'enseignement représente un volume horaire de 40 heures réparti sur une semaine.

La dernière faculté habilitée à dispenser cette formation est la faculté de Rennes mais cette dernière n'a pas été assurée en 2012 (80).

Ces formations, bien que condensées, permettent aux pharmaciens d'officine d'acquérir des notions supplémentaires sur la santé animale et d'assurer plus sereinement leur responsabilité nouvelle dans la dispensation de médicaments vétérinaires. Cependant, elles sont en nombre limité et ne permettent pas un accès aisément à tous les pharmaciens.

Sur les six formations précitées, seules deux d'entre elles sont également ouvertes aux vétérinaires. Ce constat est regrettable car un nombre suffisant de formations communes aux pharmaciens et aux vétérinaires permettrait un premier contact entre les deux corps de métier, un échange et permettrait de construire les bases d'une coopération efficace.

II. ENQUÊTE RÉALISÉE AUPRÈS DES PHARMACIENS D'OFFICINE

II.1. Présentation de l'enquête

II.1.1. Objectifs

Un questionnaire a été créé (voir annexe III) dans le but de récolter des informations sur la pratique quotidienne des pharmaciens d'officine vis-à-vis des médicaments vétérinaires mais également pour collecter leur ressenti face aux différentes demandes concernant ces produits. L'enquête se compose de 12 questions fermées et d'une question ouverte. Un emplacement est prévu après chaque question afin de permettre aux pharmaciens d'exprimer librement leurs commentaires. Deux thèmes principaux sont abordés. La formation du pharmacien d'une part et la pratique quotidienne dans la dispensation de médicaments vétérinaires d'autre part. Des informations générales concernant le pharmacien questionné sont également recueillis, telles que sa faculté de formation, sa tranche d'âge et sa zone d'activité. Ces données sont indispensables dans l'interprétation des questionnaires.

II.1.2. Méthodologie

L'enquête a été soumise aux pharmaciens d'officine de deux manières différentes. Dans un premier temps, 100 questionnaires ont été envoyés par courriel à différents pharmaciens, exerçant en France et choisis de manière aléatoire. Cette méthode a été réalisée afin d'obtenir des informations qui proviennent de zones d'activités différentes. Les questionnaires ont été envoyés le 4 novembre 2012. La date limite de retour était prévue le 1^{er} décembre 2012. Différentes relances ont été réalisées entre ces deux dates. Un taux de réponse de 25% a été obtenu avec le système de mailing.

Parallèlement, 50 questionnaires ont été réalisés en face à face avec des pharmaciens d'officine de la région Lyonnaise, de manière à récolter directement leur opinion, leur ressenti

et d'instaurer un dialogue. Les pharmaciens interrogés se sont révélés curieux, ouverts et coopératifs. Un taux de réponse de 100% a été obtenu avec cette méthode.

75 questionnaires collectés ont été analysés à l'aide du logiciel Sphinx. Les résultats ont été interprétés à l'aide d'outils statistiques tel que le test du χ^2 afin de déterminer l'indépendance entre deux variables aléatoires et sont représentés par différents graphiques. La synthèse des réponses est présentée pour chaque question.

II.2. Résultats

II.2.1. Présentation du panel de pharmaciens interrogés

Le panel de pharmaciens interrogés se définit selon trois critères : la faculté de formation, la tranche d'âge dans laquelle le pharmacien interrogé se situe et la zone d'activité dans laquelle il exerce. Ces trois paramètres sont indispensables dans l'interprétation des questionnaires car ces facteurs peuvent influer grandement sur les réponses données aux parties formation et pratique.

- a) Faculté ou le cursus universitaire a été réalisé

Le tableau des effectifs se répartit comme dans le graphique en barre présenté ci-dessous. Sur les 75 pharmaciens interrogés, la moitié de l'effectif a réalisé son cursus universitaire pharmaceutique à la faculté de pharmacie de Lyon. Cette majorité peut être mise en relation avec la méthode de soumission directe des questionnaires aux pharmaciens d'officine de la région Lyonnaise. Cependant, il est intéressant de remarquer que les 75 pharmaciens interrogés représentent 20 facultés sur 24 existantes en France. Seules, les facultés de Besançon, Bordeaux, Strasbourg et Tours ne sont pas représentées dans cette enquête.

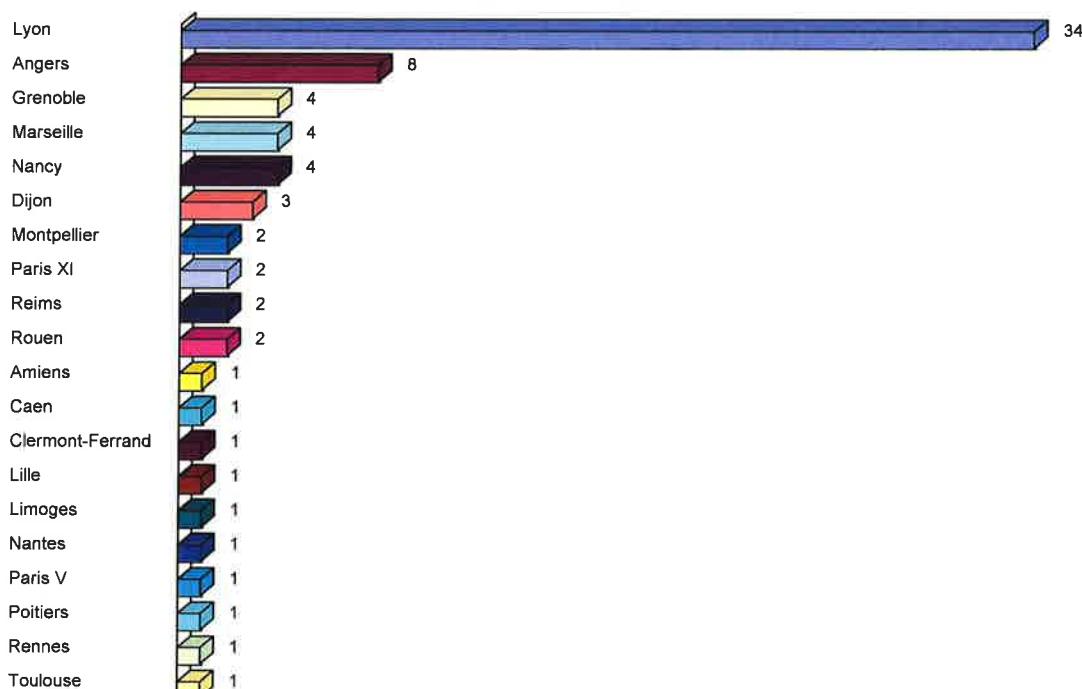


Figure 14 : Répartition de l'effectif en fonction des facultés de formation

b) Age du panel interrogé

Les paramètres d'interprétation de l'âge des participants sont établis sur une échelle de notation de 1 (25 – 35 ans) à 5 (65 ans et plus). Les résultats sont présentés en fréquence dans la figure 15. La tranche d'âge des 65 ans et plus n'est pas représentée car aucun des participants ne se situent dans cette catégorie. La tranche d'âge la plus représentée est de 25 à 35 ans.

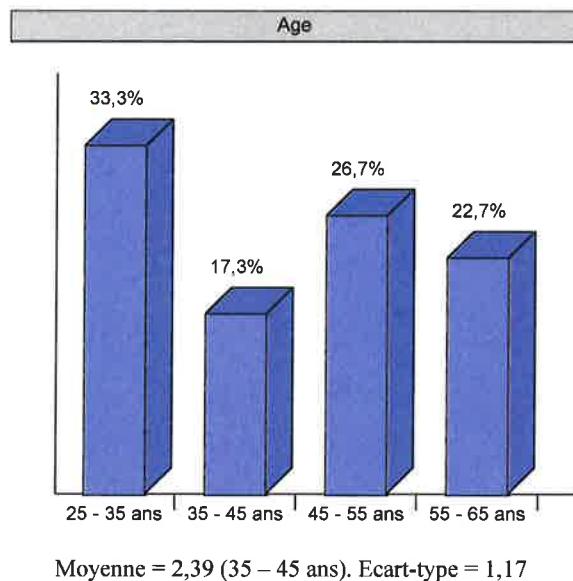


Figure 15 : Répartition des âges des participants

c) Zone d'activité des participants

La zone d'activité rurale ou urbaine peut avoir une incidence sur la pratique quotidienne des pharmaciens d'officine. Ce paramètre nous permettra de définir si la fréquence de sollicitation des pharmaciens d'officine vis-à-vis des médicaments vétérinaires est liée à leur zone d'activité. 64% des pharmaciens participant à l'enquête exercent en zone urbaine.

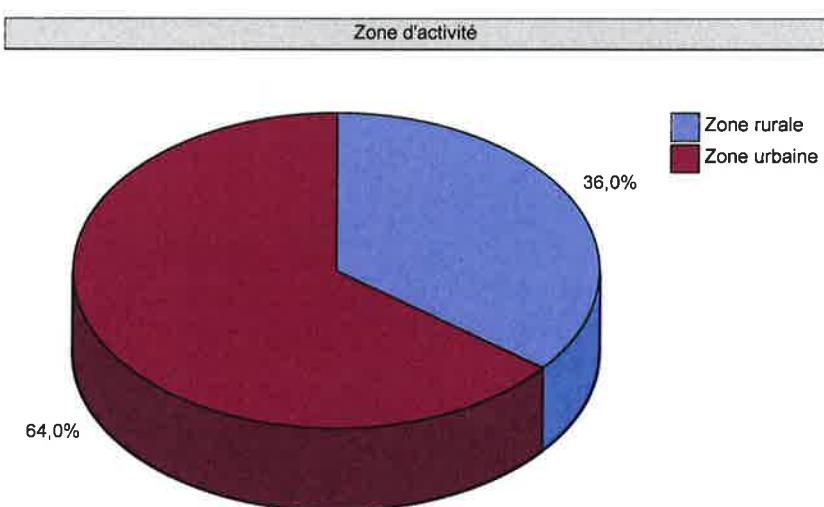


Figure 16 : Zone d'activité des pharmaciens interrogés

Cet échantillon est très diversifié. La plupart des facultés de pharmacie françaises sont représentées. Il en est de même pour les tranches d'âge et la zone d'activité. Ces données pourront être croisées avec les réponses suivantes afin de déterminer si la faculté de formation, l'âge ou la zone d'activité ont une influence sur la formation et la pratique quotidienne du pharmacien d'officine.

II.2.2. Résultats concernant la formation du pharmacien d'officine

- Avez-vous reçu une formation sur la pharmacie vétérinaire lors de votre cursus universitaire ?

Seulement 40% des pharmaciens affirment avoir reçu une formation sur la pharmacie vétérinaire lors de leur cursus universitaire (voir figure 17). Comme précisé précédemment, ces formations sont différentes d'une faculté à une autre. Les facultés de Rennes, Angers et Nancy par exemple, proposent des cours de base vétérinaire en 6^{ème} année officine. Ces cours représentent un volume horaire de 20 heures et les thèmes sur la législation et les médicaments vétérinaires sont abordés. La faculté de Lyon intègre cette formation lors de la 5^{ème} année officine. Elle propose également aux étudiants la possibilité d'aborder ce thème lors d'une Unité d'Enseignement (UE) Optionnelle en 4^{ème} année. La faculté de Dijon dispose également d'une UE officine en 4^{ème} année où le médicament vétérinaire est traité. Le sujet du médicament vétérinaire est majoritairement abordé au cours de l'apprentissage au conseil officinal. Dans les 60% de pharmaciens n'ayant pas reçu de formation, il est possible que certains d'entre eux aient suivi un parcours industriel lors de leur cursus universitaire au cours duquel la pharmacie vétérinaire n'est pas du tout abordée.

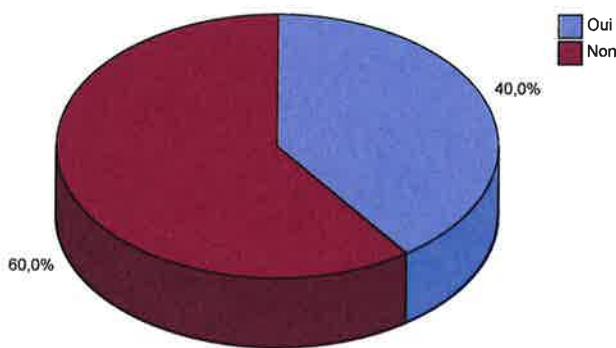


Figure 17 : Répartition des pharmaciens ayant reçus une formation vétérinaire lors de leur cursus universitaire

Selon la figure 19, la répartition des formations en fonction des facultés apparaît clairement de manière non homogène. Considérant les facultés pour lesquelles la formation vétérinaire n'apparaît pas, plusieurs explications peuvent être fournies. Soit la formation était inexiste, soit elle était optionnelle ou alors le pharmacien interrogé a suivi un parcours industriel lors de son cursus universitaire. L'âge des participants doit également être pris en compte pour interpréter ces résultats.

Un test du Khi 2 a été réalisé afin de déterminer si les deux variables, âge et formation, ont un lien en partant de l'hypothèse nulle H_0 où la formation sur la pharmacie vétérinaire reçue lors du cursus universitaire est la même, quel que soit l'âge du pharmacien interrogé.

| Formation Age | OUI | NON | TOTAL |
|------------------|-------|-------|-------|
| 25- 35 ans | 25,3% | 8,0% | 33,3% |
| 35-45 ans | 4,0% | 13,3% | 17,3% |
| 45-55 ans | 9,3% | 17,3% | 26,7% |
| 55-65 ans | 1,3% | 21,3% | 22,7% |
| TOTAL | 40,0% | 60,0% | |

Il apparaît que la dépendance est très significative avec un $\chi^2=23,50$, $ddl=3$, $1-p=>99,99\%$.

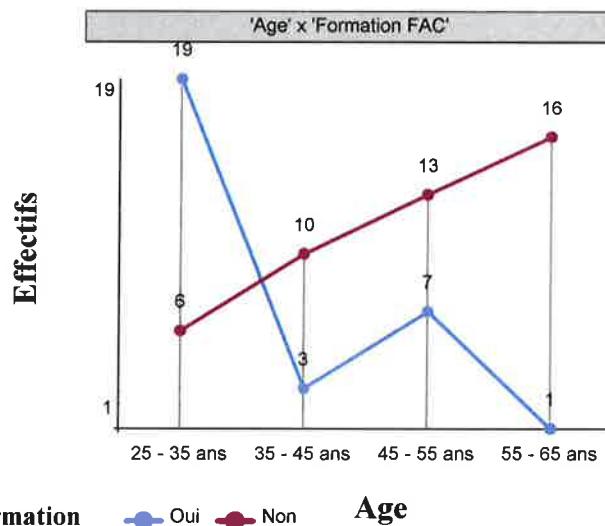


Figure 18 : Répartition des pharmaciens ayant reçu une formation vétérinaire en fonction de leur âge

Ce test nous indique que la formation des pharmaciens au sein des facultés de pharmacie a évolué ces dernières années en intégrant la pharmacie vétérinaire au cursus des pharmaciens d'officine. En partant du principe qu'un étudiant en pharmacie termine ces études à 25 ans, on peut donc en conclure que cette évolution s'est produite entre les années 1980 et 1990. Ce qui correspondrait à l'arrêté du 17 juillet 1987, qui intègre la notion de pharmacie vétérinaire au cursus universitaire pharmaceutique lors de la spécialisation vers la filière officine. Cette introduction de la pharmacie vétérinaire au cursus s'est vraisemblablement déroulée progressivement jusqu'à inverser la tendance ces dix dernières années, en faveur du pharmacien formé.

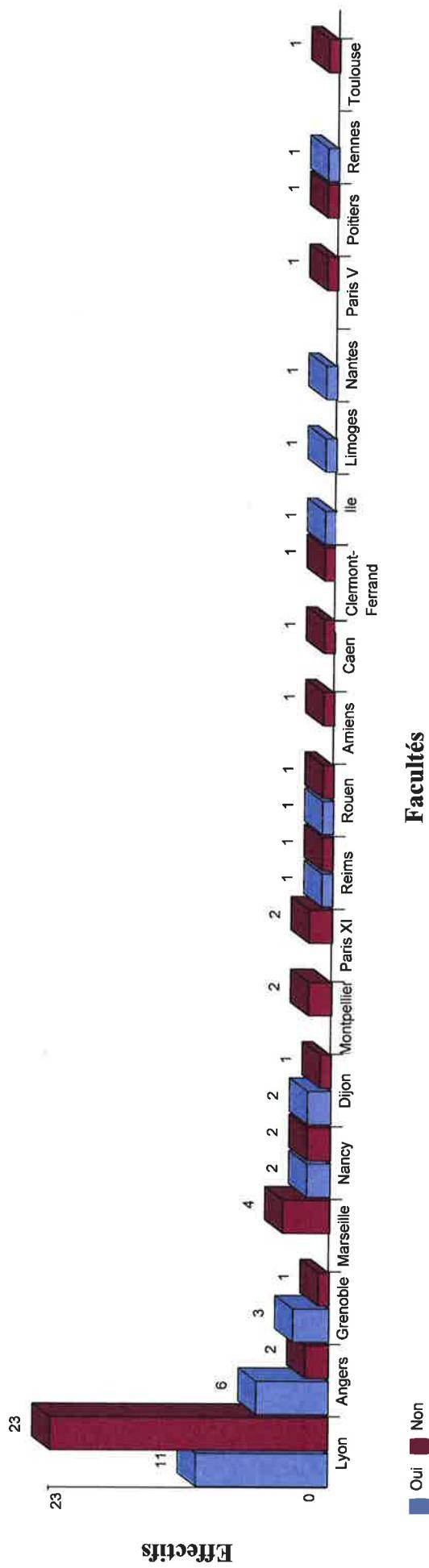


Figure 19 : Répartition des pharmaciens ayant reçu une formation vétérinaire en fonction de leur faculté

b) Avez-vous suivi une formation sur la pharmacie vétérinaire en dehors du cursus universitaire ?

20% des pharmaciens interrogés ont suivi une formation en dehors de leur cursus universitaire. Cette question a été interprétée différemment en fonction des personnes interrogées. Par conséquent, les formations citées sont diversifiées. Les formations réalisées par les laboratoires fabriquant de médicaments vétérinaires tels que Biocanina ou Clément Thékan sont les plus fréquemment citées. Ces formations ont lieu soit directement à l'officine, soit lors de conférences organisées, généralement en soirée, par les laboratoires eux-mêmes. Les formations effectuées à l'officine présentent un intérêt non négligeable. En effet, grâce à l'interaction directe avec le représentant du laboratoire fabriquant, les pharmaciens peuvent se tenir informés des nouveautés et se renseigner sur le conseil ou la délivrance d'un produit donné. Cependant, ces formations ont un intérêt limité car elles ne concernent qu'une gamme de produits (celle du laboratoire présent) et elles supposent des connaissances vétérinaires de base qui ne sont pas systématiquement présentes, d'après les réponses précédentes. De plus, ces interventions sont sporadiques.

Il est intéressant de noter que deux pharmaciens interrogés ont suivi un DU de pharmacie vétérinaire à la fin de leur cursus universitaire et dans le cadre de la formation continue. Enfin, deux pharmaciens se sont formés par des moyens personnels (mari ou femme vétérinaire). Les autres moyens de formations n'ont pas été précisés.

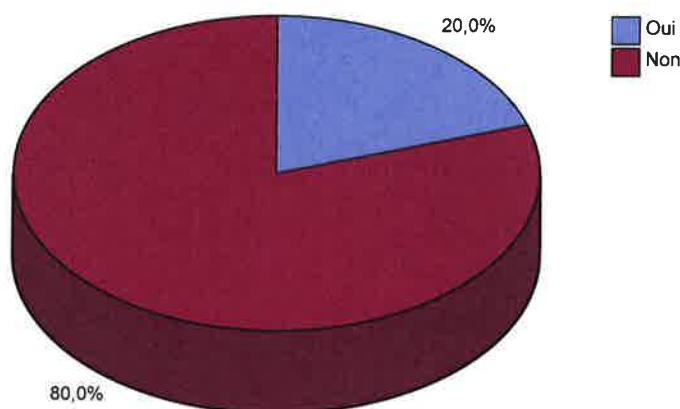


Figure 20 : Pharmaciens ayant suivi une formation sur la pharmacie vétérinaire en dehors de leur cursus universitaire

c) Envisager-vous de suivre une telle formation dans les deux prochaines années ?

4% des pharmaciens expriment leur réel intérêt face à une telle formation. Ils regrettent cependant, que les formations sur la pharmacie vétérinaire accessible aux pharmaciens, soient encore très rares en France. 36% des pharmaciens envisagent éventuellement de suivre une formation sur ce sujet. Au sein de cet échantillon de pharmaciens qui se révèlent intéressés par une telle formation, il est à noter que 17% d'entre eux ont suivi un enseignement lors de leur cursus universitaire. Ces résultats dévoilent donc une envie de perfectionnement de la part des pharmaciens dans ce domaine. Il est important de rappeler que le premier devoir

éthique du pharmacien est celui de la compétence professionnelle qui entraîne la nécessité et l'obligation d'une formation permanente. En ce sens, le décret n°2011-2118 du 30 décembre 2011 relatif au développement professionnel continu des pharmaciens (94), impose aux pharmaciens diplômés de participer annuellement à un programme de Développement Professionnel Continu (DPC), validé par la Haute Autorité de Santé. Actuellement, plus de 1300 organismes proposant ces programmes, sont recensés. Les UFR font parties de ces organismes habilités et les DU sur la pharmacie vétérinaire sont ainsi reconnus comme programme de DPC.

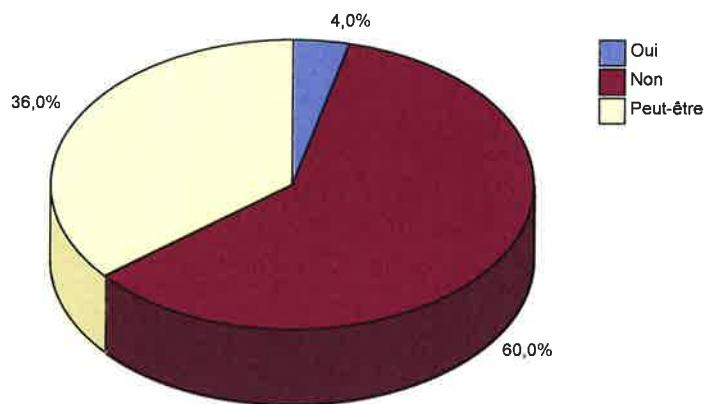


Figure 21 : Répartition des pharmaciens envisageant de suivre une formation dans les 2 prochaines années

d) Estimez-vous vos connaissances en pharmacie vétérinaire satisfaisantes ?

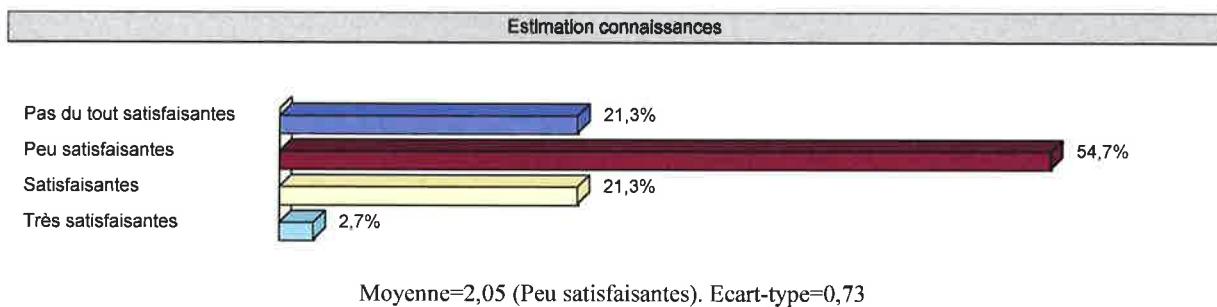


Figure 22 : Répartition de l'estimation des connaissances

Les paramètres sont établis sur une notation de 1 (Pas du tout satisfaisantes) à 4 (Très satisfaisantes). 76% des pharmaciens interrogés révèlent que leurs connaissances sont peu à pas du tout satisfaisantes dans le domaine de la pharmacie vétérinaire. La figure 23 montre que la majorité des pharmaciens, estimant leurs connaissances peu à pas satisfaisantes dans le domaine vétérinaire, n'avaient pas reçus de formation sur ce sujet à l'université. La tendance inverse n'est pas clairement confirmée pour les pharmaciens estimant leurs connaissances suffisantes et satisfaisantes et pour lesquels, la moitié seulement avait été formée à l'université. De manière générale, les pharmaciens ne se sentent pas confiants lorsqu'il s'agit

d'une demande vétérinaire et ceci indépendamment du fait qu'ils aient suivi une formation lors de leur cursus universitaire ou non ($\chi^2=2,39$, $ddl=1$, $1-p=87,77\%$).

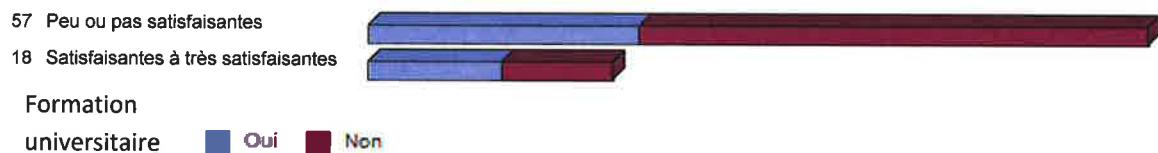


Figure 23 : Estimation des connaissances en fonction de la formation universitaire

La formation sur la pharmacie vétérinaire dispensée au sein des facultés en France fournit des enseignements de base aux pharmaciens. Cependant, cette formation ne semble pas suffisante pour ces derniers.

- e) Disposez-vous de moyens de formations/renseignements traitant de la pharmacie vétérinaire ?

A l'image de la médecine humaine, il est essentiel pour le pharmacien de se tenir informer des actualités concernant la pharmacie vétérinaire. Ces moyens peuvent être variés. Les moyens les plus fréquemment retrouvés sont les newsletters officinales, accessibles directement dans la boîte mail du pharmacien si celui-ci en a fait la demande ou bien les abonnements aux journaux officinaux. Environ 37% des pharmaciens interrogés disposent de moyens de formations réguliers sur la pharmacie vétérinaire.

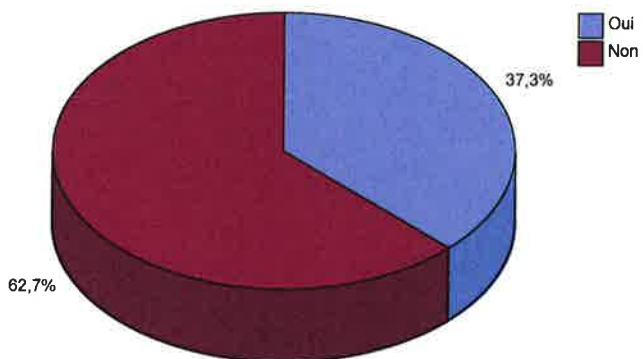


Figure 24 : Répartition des pharmaciens disposant de moyens d'information sur la pharmacie vétérinaire

Les pharmaciens participant ont également mentionné qu'ils conservaient les brochures ou livrets fournis par les laboratoires fabriquant lors de leurs visites, pour se constituer un guide pratique sur les médicaments vétérinaires. Cependant, peu de pharmaciens disposent d'informations traitant spécifiquement du domaine vétérinaire. Seulement trois pharmaciens possèdent le Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et des revues spécifiques telles que Pharmavet, Pharmanimal ou encore la newsletter Vétosanté.

Aucun pharmacien n'a mentionné le site de l'Ordre National des Pharmaciens comme source d'information sur ce sujet.

II.2.3. Résultats concernant la pratique quotidienne

- a) A quelle fréquence êtes-vous amenés à dispenser des médicaments sur ordonnance (spécialités humaines et/ou spécialités vétérinaires) destinés à un animal de compagnie ?

Si l'activité vétérinaire n'est pas l'activité principale du pharmacien d'officine, il apparaît qu'il est, néanmoins, sollicité à des fréquences régulières qu'elles soient mensuelles voire hebdomadaires. La fréquence journalière est moins représentée (voir figure 25). La dispensation de spécialités, sur ordonnance, à destination des animaux de compagnie emprunte un schéma similaire à celui de l'humain puisque les pharmaciens reconnaissent que ces dispensations concernent le plus souvent les mêmes animaux. Les propriétaires semblent être fidèles à leur pharmacien en ce qui concerne leurs animaux aussi.

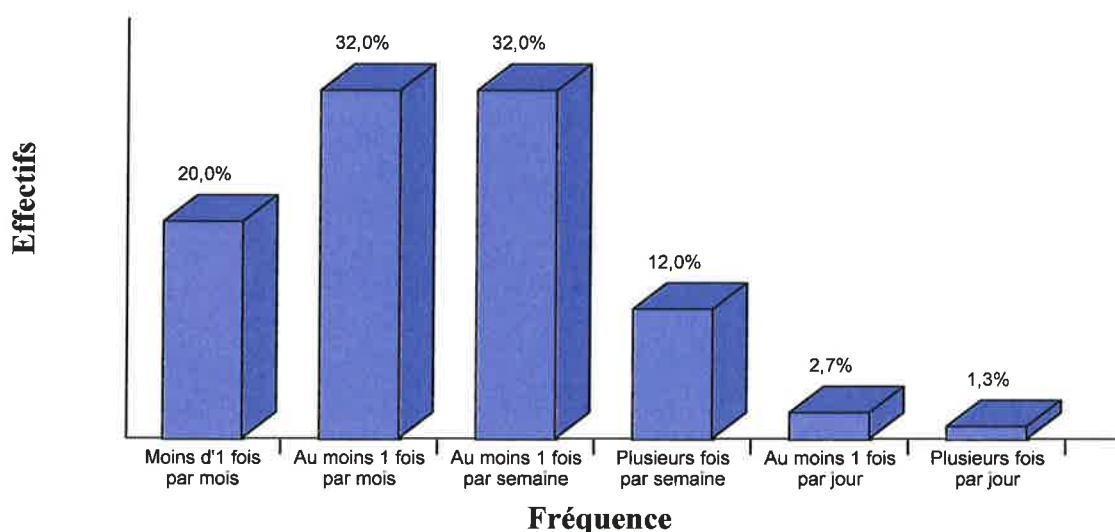


Figure 25 : Répartition de la fréquence de dispensation d'une ordonnance destinée à un animal de compagnie

Ces fréquences de dispensation ne sont pas liées à la zone d'activité des pharmaciens. Les sollicitations sont réparties de manière similaire en zone rurale et en zone urbaine (voir figure 26). La différence s'explique seulement par un effectif d'interrogés plus important en zone urbaine.

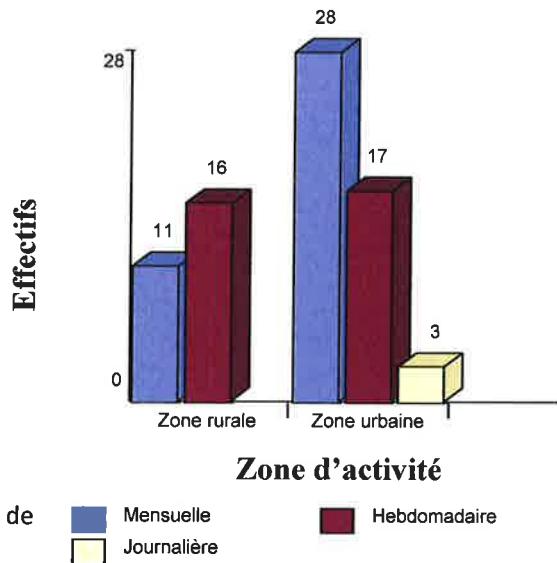


Figure 26: Fréquence de dispensation des ordonnances vétérinaires en fonction de la zone d'activité

- b) Etes-vous régulièrement sollicité pour un conseil destiné à un animal de compagnie ?

Le pharmacien a également un rôle de conseil et de prévention au niveau de la santé animale. La fréquence des sollicitations pour un conseil destiné à un animal de compagnie est également régulière avec une prédominance pour les demandes hebdomadaires. Le pharmacien est donc plus souvent amené à prodiguer des conseils aux propriétaires d'animaux de compagnie qu'à délivrer des ordonnances.

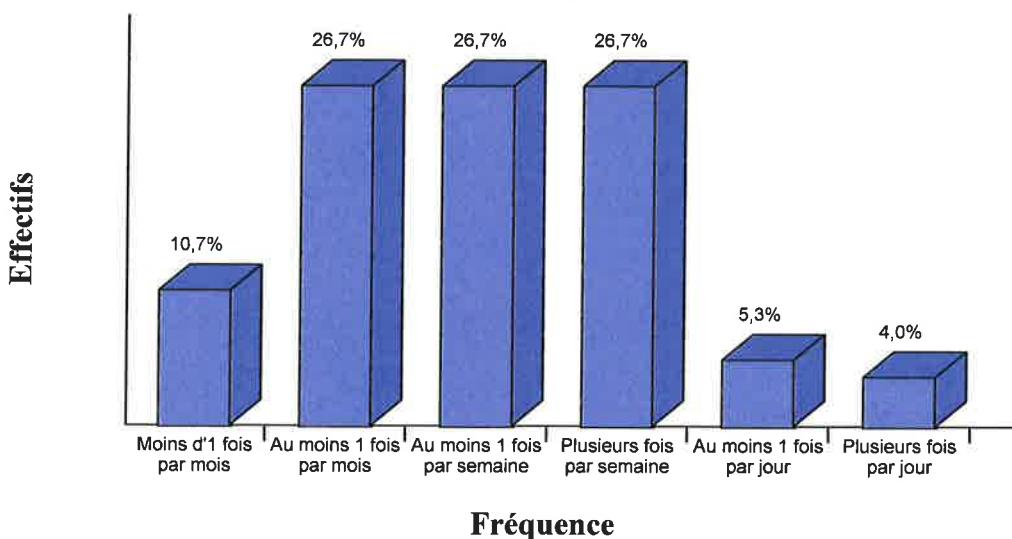


Figure 27 : Répartition de la fréquence de sollicitation pour un conseil destiné à un animal de compagnie

Pour les conseils également, il n'y a pas de différence de fréquence de sollicitations dans les zones rurales et dans les zones urbaines. Cependant, les pharmacies situées dans les zones urbaines ont tendance à être plus fréquemment sollicitées pour un conseil que pour la

délivrance d'ordonnance. Ceci peut s'expliquer par la densité d'implantation de clinique vétérinaire en zone urbaine et par la dispensation directe des médicaments sur ordonnance par le vétérinaire. En revanche, pour un conseil, le propriétaire semble s'adresser plus facilement à son pharmacien qui lui fournira l'information et/ou le traitement nécessaire (si cela est possible) sans frais de consultation. Ce schéma est moins présent en zone rurale.

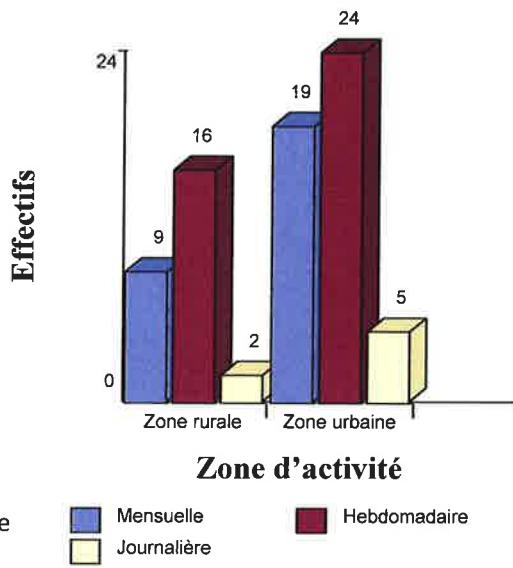


Figure 28: Fréquence de sollicitation pour un conseil vétérinaire en fonction de la zone d'activité

En fonction des résultats obtenus aux deux questions précédentes, l'activité officinale vis-à-vis des médicaments vétérinaires semble être répartie de manière égale entre le conseil vétérinaire et la dispensation de médicaments vétérinaires sur ordonnance et ce, quel que soit la zone d'activité de l'officine. En ce sens, la formation universitaire sur les médicaments vétérinaire, axée sur le conseil officinal, est, en partie, adaptée à la pratique quotidienne des pharmaciens d'officine.

- c) Eprouvez-vous de la difficulté à analyser une ordonnance composée de spécialités à usage strictement vétérinaire ?

La majorité des pharmaciens interrogés avouent être en difficulté lorsqu'il s'agit d'analyser une ordonnance composée de spécialité strictement vétérinaire (voir figure 29). En effet, les pharmaciens reconnaissent que certaines spécialités vétérinaires comportent des molécules qui ne sont pas retrouvées au niveau de spécialités humaines. Dans ce cas, ils doivent faire un effort de recherche de la composition, de l'indication et de la posologie ou contacter le vétérinaire prescripteur pour obtenir plus d'informations. Certains pharmaciens rencontrent également des difficultés lorsque des médicaments sont prescrits pour des pathologies spécifiques aux animaux et pour lesquelles ils n'ont aucune connaissance.

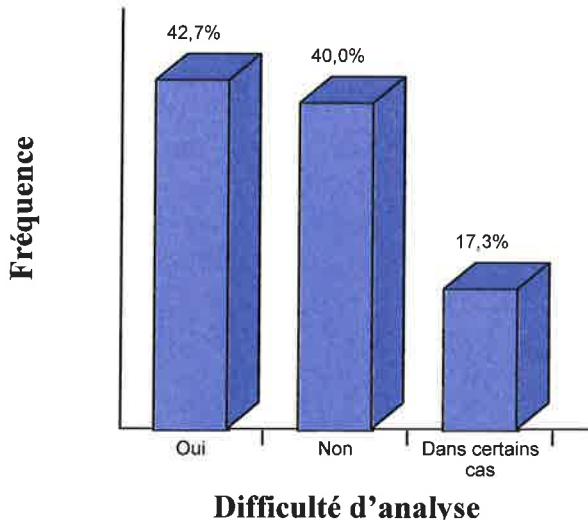


Figure 29 : Répartition de la fréquence des pharmaciens présentant des difficultés d'analyse d'ordonnance comportant des spécialités à usage vétérinaire

Cette difficulté est directement à relier avec l'estimation de leurs connaissances peu à pas du tout satisfaisantes dans cette discipline (voir figure 30). Les pharmaciens, qui estiment leurs connaissances peu à pas du tout satisfaisantes, éprouvent plus de difficulté lors de l'analyse d'une ordonnance composée de médicaments à usage vétérinaire. Alors que chez les pharmaciens estimant leurs connaissances satisfaisantes, cette difficulté est beaucoup moins présente. En effet, l'analyse d'une ordonnance se fait grâce à des connaissances pharmaceutiques sur les produits prescrits mais également avec des connaissances sur la physiologie et les pathologies animales. La difficulté d'analyse est ressentie indépendamment du fait que les pharmaciens aient reçu une formation lors de leur cursus universitaire ou non ($\chi^2=0,35$, $ddl=2$, $1-p=16,02\%$).

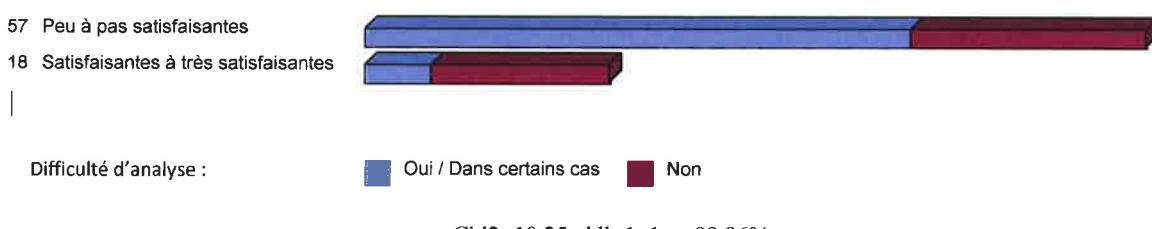


Figure 30 : Difficulté d'analyse d'une ordonnance en fonction de l'estimation des connaissances sur la pharmacie vétérinaire

d) Eprouvez-vous de la difficulté à conseiller une spécialité vétérinaire ?

Le ressenti sur les difficultés de conseil est plus mitigé. 44% des pharmaciens n'éprouvent aucune difficulté à partir du moment où la spécialité est connue alors que 56% des pharmaciens avouent éprouver des difficultés au moins dans certains cas. Plusieurs difficultés sont mises en évidence en fonction des pharmaciens. La première difficulté recensée est la difficulté de diagnostic soit par eux-mêmes soit par le propriétaire. En effet, le diagnostic ne peut se baser que sur des observations par rapport au quotidien, des impressions du

propriétaire ou parfois du comportement de l'animal. Dans la plupart des cas, le propriétaire ne sera pas capable de définir avec précision l'état de son animal. Le pharmacien est démunie face à ces demandes pour lesquelles ses connaissances sont limitées.

Les autres causes de difficulté de conseils sont propres à chacun. Certains éprouvent des difficultés à conseiller des produits pour les chiots et chatons, d'autres pour les contraceptifs (Rappelons que deux molécules contraceptives sont désormais inscrites sur la liste I depuis mai 2012, et que les spécialités qui les contiennent sont donc soumises à prescription obligatoire) ou encore dans les situations particulières telles que les morsures ou les traumatismes. Certains pharmaciens avouent se sentir dépassés lorsque les demandes ne concernent pas des conseils pour la vermifugation alors que d'autres pharmaciens s'avouent en difficulté et perdus devant la multiplicité de spécialités existantes pour le traitement et la prévention des parasites externes.

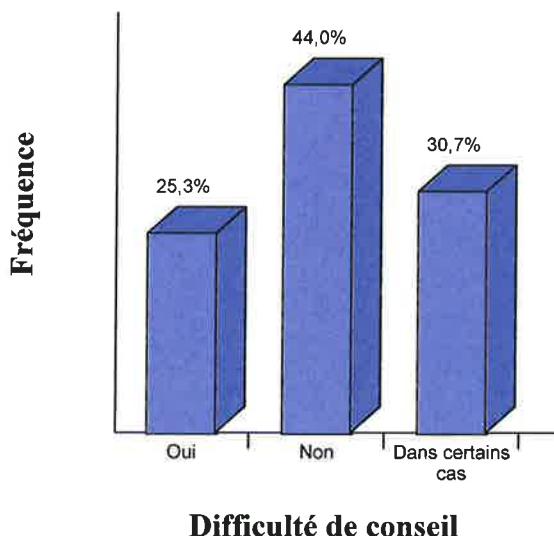


Figure 31 : Répartition de la fréquence des pharmaciens présentant des difficultés de conseils de spécialités à usage vétérinaire

La difficulté de conseil est également à relier avec l'estimation des connaissances dans le domaine de la pharmacie vétérinaire (voir figure 32). La dépendance est très significative entre les deux variables. Plus les connaissances sont estimées peu à pas du tout satisfaisantes, plus les difficultés de conseil sont ressenties.

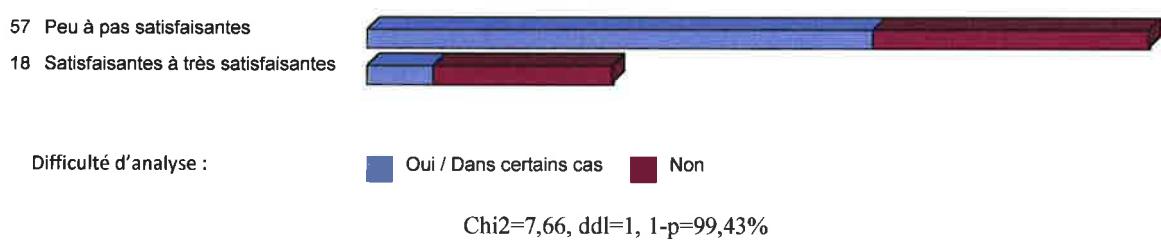


Figure 32 : Difficulté de conseil de spécialités vétérinaires en fonction de l'estimation des connaissances sur la pharmacie vétérinaire

De manière générale, les pharmaciens sont peu confiants lorsque les demandes ne concernent pas les antiparasitaires externes et conseillent aux propriétaires de consulter le vétérinaire.

- e) Lorsqu'une spécialité à destination humaine est prescrite pour un usage vétérinaire, éprouvez-vous des difficultés pour informer les propriétaires sur les bonnes conditions d'utilisation du médicament ?

La majorité des pharmaciens interrogés n'éprouvent aucune difficulté à dispenser une spécialité humaine pour un usage vétérinaire. Les pharmaciens connaissent les molécules, leur indication et leur modalité de prise. Néanmoins, environ 40% des pharmaciens restent prudents et s'interrogent sur les posologies vétérinaires, les modalités de prise. Leur connaissance en pharmacocinétique et pharmacodynamie les incitent à être méfiant et à ne pas systématiquement transposer les données humaines aux animaux. Certains s'inquiètent même de ne pas disposer de bases de données afin de vérifier de manière sûre les posologies, les interactions et les contre-indications qui existent lors d'un emploi chez l'animal. Si le moindre doute apparaît chez le pharmacien, ce dernier doit prendre contact avec le vétérinaire.

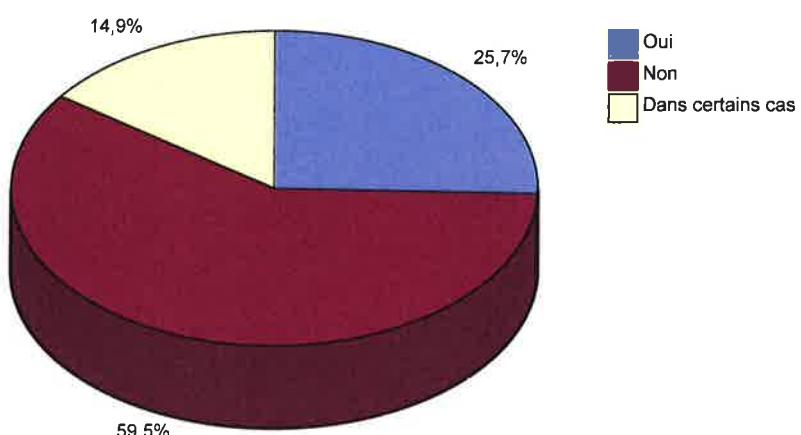


Figure 33 : Répartition de la fréquence des pharmaciens présentant des difficultés de dispensation de spécialités humaines à usage vétérinaire

Il peut être souligné qu'environ 60% des pharmaciens ne ressentent aucune difficulté à dispenser des spécialités humaines à usage vétérinaire bien que la majorité des pharmaciens interrogés indiquent ne pas avoir reçu de formation vétérinaire lors du cursus universitaire et estiment leur connaissance peu à pas du tout satisfaisante.

II.3. Conclusion

L'échantillon interrogé est intéressant car il recense 20 facultés de pharmacie française sur 24 existantes. Même si la formation a évolué ces 30 dernières années en intégrant la pharmacie vétérinaire au cursus de pharmacien d'officine, celle-ci semble néanmoins insuffisante. Pour être efficace, elle doit intégrer des notions règlementaires de délivrance et des indications sur les médicaments vétérinaires mais elle doit également enseigner des notions sur les pathologies vétérinaires. Ces connaissances sont indispensables lors de l'analyse d'une ordonnance ou lors de la sollicitation d'un propriétaire d'animal pour un conseil. Bien que

l'activité vétérinaire soit faible en officine, elle reste néanmoins présente et non négligeable. La notion de fidélisation est représentée grâce aux demandes mensuelles voire hebdomadaires destinées aux mêmes animaux de compagnie. Les propriétaires semblent transposer le lien de confiance qu'ils entretiennent avec leur pharmacien d'officine pour les soins de leur animal de compagnie.

Les pharmaciens sont fréquemment mis en difficultés face aux diversités des demandes vétérinaires et à leur manque de connaissances. Le plus souvent, par prudence, le recours à l'avis d'un vétérinaire est nécessaire. Le pharmacien reste néanmoins conscient de ses lacunes, curieux et ouvert d'esprit. Ceci apparaît grâce à la diversification des moyens de formations personnelles, le nombre important de pharmaciens intéressés par une formation future dans ce domaine et l'intérêt que les personnes interrogées en face à face ont présenté lors de la soumission de cette enquête.

CONCLUSION

Par l'arrêté du 24 avril 2007, les rôles des acteurs du circuit du médicament vétérinaire sont clairs et définis. Le point essentiel pour la pratique du pharmacien d'officine est son droit de délivrance, par l'intermédiaire d'une remise obligatoire de prescription, du vétérinaire au propriétaire de l'animal. Cependant, ce droit implique aussi certaines prérogatives. Le modèle animal étant particulier et spécifique, chaque délivrance et chaque conseil doit être approprié à l'espèce de destination. Une simple transposition des connaissances acquises sur le modèle humain, au modèle animal, n'est pas toujours possible et peut avoir des conséquences dramatiques. La caractérisation d'une demande d'un propriétaire ainsi que le conseil, les modalités d'administration et les informations nécessaires sur les bénéfices ou les risques attendus d'un traitement destiné à l'animal, ne peuvent se faire sans une formation adaptée. Or, il apparaît que la formation relative à ces sujets est insuffisante dans le cursus actuel du pharmacien. Le faible volume horaire du cursus universitaire, consacré à cette discipline rend le pharmacien peu confiant et hésitant face à ces demandes. Des formations, de type Diplôme Universitaire, existent et permettent au pharmacien, dans le cadre de la formation continue, de compléter son instruction dans ce domaine. Seulement, le choix de cette orientation repose uniquement sur la bonne volonté de l'intéressé. De plus, ces formations, encore rares, nécessitent une disponibilité du pharmacien qui n'est pas toujours compatible avec son activité officinale (nécessité de recruter un assistant, des formations rares impliquent des déplacements plus longs). Face à ce constat, plusieurs propositions d'évolution peuvent être élaborées. Il apparaît évident que la formation du pharmacien dans le domaine vétérinaire doit être accentuée.

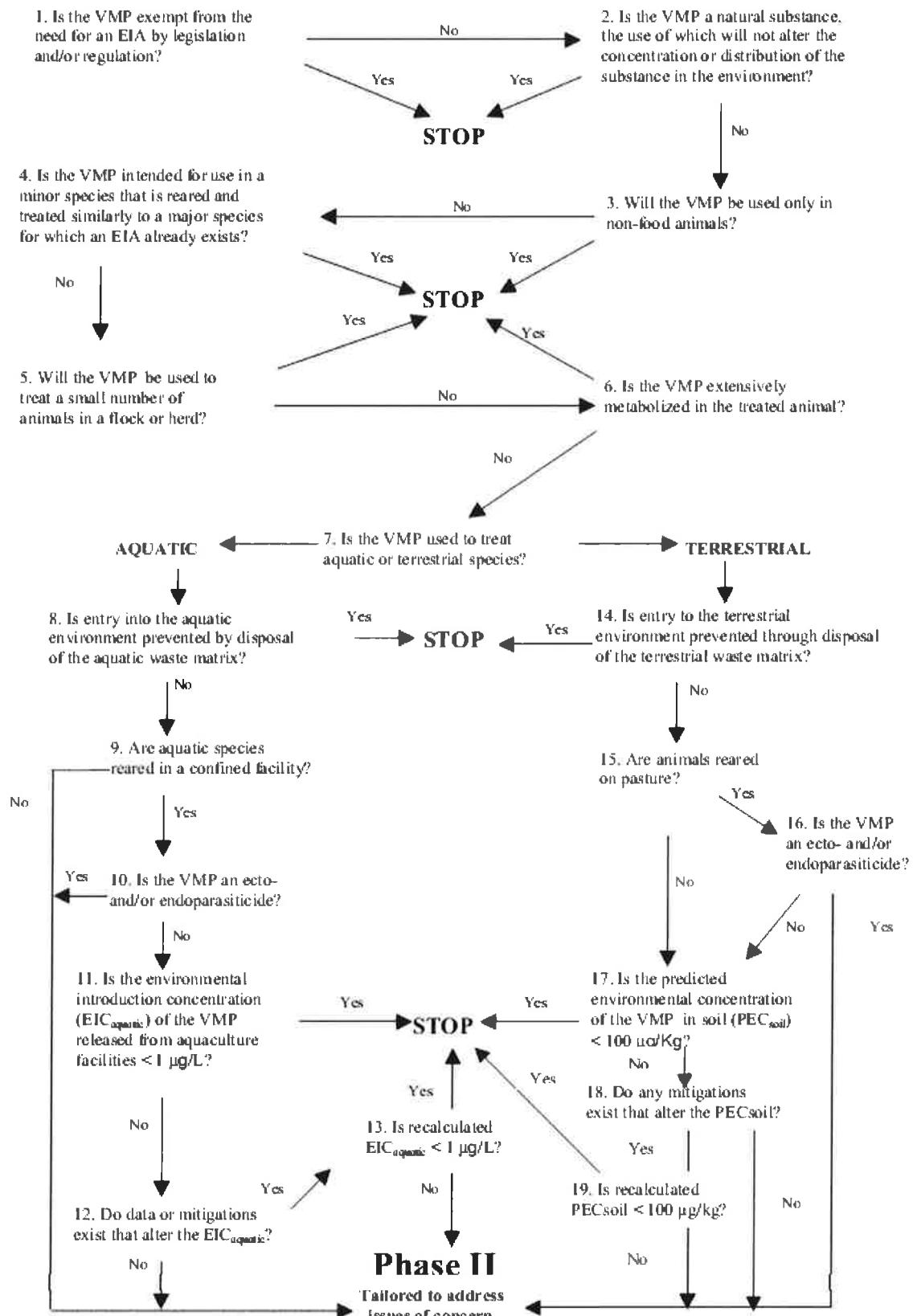
Une première proposition d'évolution serait d'intégrer la pharmacie vétérinaire au cursus universitaire du pharmacien en tant que discipline à part entière, où l'étudiant aurait la possibilité de comparer ses connaissances acquises en matière de clinique, de physiologie, de pharmacologie, de pharmacodynamie ou encore de pharmacocinétique sur le modèle humain, au modèle animal. Une première réflexion serait de penser que cette discipline doit être intégrée à la filière officine seulement. Pourtant, il serait judicieux de réfléchir à l'utilité que pourrait avoir un tel enseignement, généralisé aux autres filières. Celui-ci serait également profitable aux futurs pharmaciens industriels ayant la possibilité d'exercer dans l'industrie du médicament vétérinaire ou encore au pharmacien destiné à la recherche pré-clinique et donc à l'expérimentation sur le modèle animal. Rappelons aussi que les docteurs en pharmacie exerçant dans les laboratoires d'analyses médicales peuvent être amenés à analyser des prélèvements d'origine animale. L'intégration de cette discipline au cours du tronc commun, c'est-à-dire de la deuxième à la quatrième année, semblerait être la solution à privilégier. Néanmoins, la réforme du cursus universitaire du pharmacien peut être un exercice long et fastidieux de par le volume horaire d'enseignements à intégrer et la faible disponibilité de créneaux horaires restant dans le planning des étudiants en pharmacie.

Une seconde solution, plus rapide à mettre en place et tout aussi intéressante, serait d'accroître le nombre et la popularité des Diplômes Universitaires traitant de la pharmacie vétérinaire, de les généraliser au niveau national, mais également de les rendre accessible

aussi bien aux pharmaciens qu'aux vétérinaires, traçant ainsi une première voie vers une collaboration inévitable et efficace entre ces deux corps de métier. De plus, une telle démarche s'inscrirait aisément dans le plan de développement professionnel continu, nouvellement obligatoire pour le pharmacien.

L'apport de ces connaissances permettrait de valoriser et de renforcer le travail du pharmacien en tant que professionnel de santé, en assurant un service de qualité pour l'animal mais aussi pour le propriétaire, qui est bien souvent, lui-même, un patient.

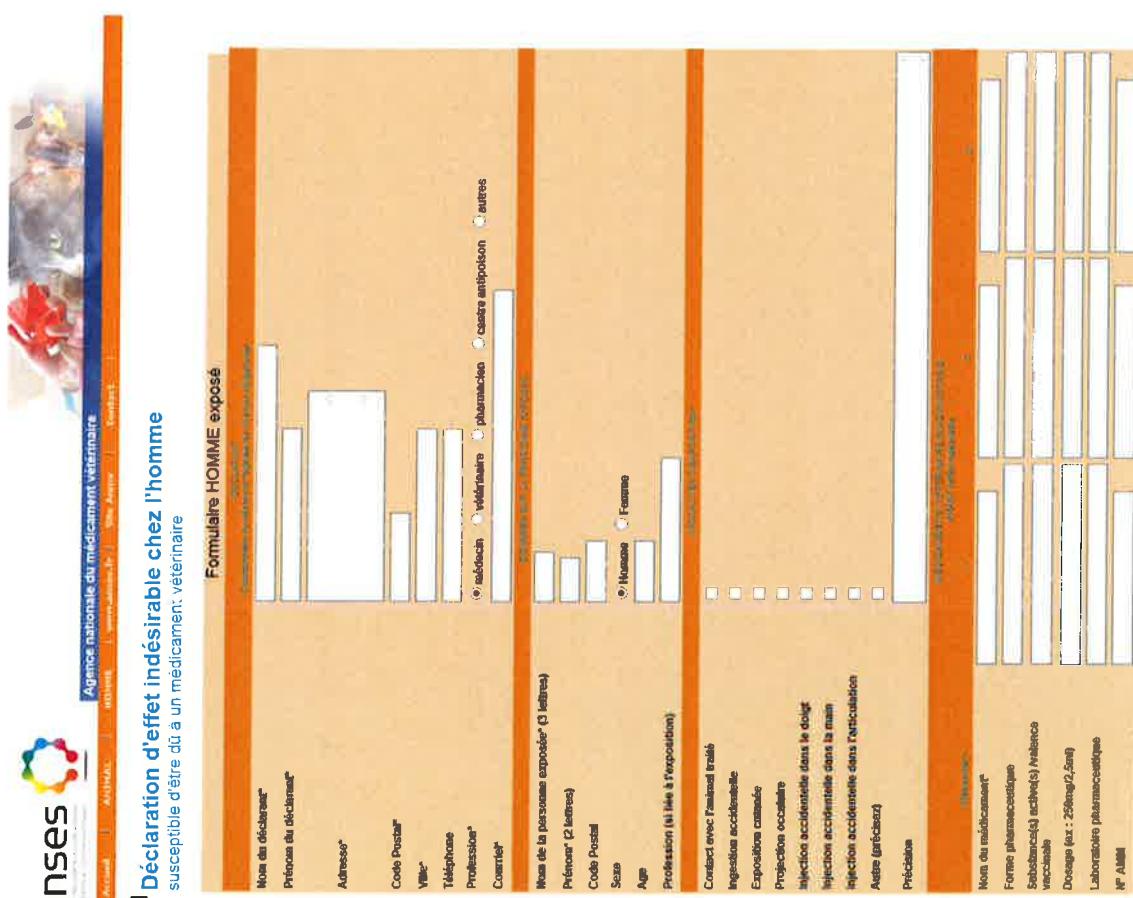
ANNEXE I



Phase I : arbre décisionnel pour l'évaluation de l'écotoxicité d'un médicament vétérinaire (19)

ANNEXE II





Télédéclarations en ligne d'effet indésirable d'un médicament vétérinaire chez l'animal et chez l'homme disponible sur le site de l'ANSES.

ANNEXE III

Questionnaire destiné aux pharmaciens d'officine

Voici 10 questions concernant votre formation et votre pratique officinale vis-à-vis des médicaments destinés à être utilisés chez l'animal de compagnie. Merci de colorier ou surligner la case correspondant à votre réponse. Un emplacement vous est réservé après chaque question afin d'inscrire vos commentaires si nécessaire. Ce questionnaire est **strictement anonyme**, seules les données renseignées dans la partie généralités seront traitées.

GENERALITES

- 1) Merci de renseigner la faculté où vous avez réalisé votre cursus universitaire pharmaceutique ?

.....

- 2) Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?

- 65 et plus
- 55 – 65 ans
- 45 – 55 ans
- 35 – 45 ans
- 25 - 35 ans

- 3) Merci de préciser si vous exercez en zone rurale ou en zone urbaine.

Zone rurale

Zone urbaine

FORMATION

- 1) Avez-vous eu une formation sur la pharmacie vétérinaire lors de votre cursus universitaire ?

- OUI
- NON

.....

- 2) Avez-vous suivi une formation sur la pharmacie vétérinaire en dehors de votre cursus universitaire ?

- OUI, laquelle ?.....
- NON

3) Envisagez-vous de suivre une telle formation dans les 2 prochaines années ?

- OUI, laquelle ?.....
- NON
- Peut-être
-

4) Estimez-vous vos connaissances en pharmacie vétérinaire satisfaisantes ?

- Très satisfaisante
- Satisfaisante
- Peu Satisfaisante
- Pas du tout satisfaisante
-

5) Disposez-vous de moyens de formations/reseignements traitant de la pharmacie vétérinaire ? (journaux officinaux, magazines spécialisés, newsletter...)

- OUI, laquelle ?.....
- NON
-

PRATIQUE OFFICINALE

6) A quelle fréquence êtes-vous amenés à dispenser des médicaments sur ordonnance (spécialités humaines et/ou spécialités vétérinaires) destinés à un animal de compagnie ?

- Plusieurs fois par jour
- Au moins une fois par jour
- Plusieurs fois par semaine
- Au moins une fois par semaine
- Au moins une fois par mois
- Moins d'une fois par mois

7) Etes-vous régulièrement sollicité pour un conseil destiné à un animal de compagnie ?

- Plusieurs fois par jour
 - Au moins une fois par jour
 - Plusieurs fois par semaine
 - Au moins une fois par semaine
 - Au moins une fois par mois
 - Moins d'une fois par mois
-

8) Eprouvez-vous de la difficulté à analyser une ordonnance composée de spécialités à usage strictement vétérinaire ?

- OUI
 - NON
 - Dans certains cas, lesquels ?.....
-

9) Eprouvez-vous de la difficulté à conseiller une spécialité vétérinaire?

- OUI
 - NON
 - Dans certains cas, lesquels ?.....
-

10) Lorsqu'une spécialité à destination humaine est prescrite pour un usage vétérinaire, éprouvez-vous des difficultés pour informer les propriétaires sur les bonnes conditions d'utilisation du médicament ?

- OUI
 - NON
 - Dans certains cas, lesquels ?.....
-

MERCI POUR VOTRE PARTICIPATION

BIBLIOGRAPHIE

1. ANSES – Agence Nationale du Médicament Vétérinaire. Historique [En ligne]. <http://www.anmv.anses.fr>, consulté le 4 décembre 2012.
2. LEGIFRANCE. Code de la santé publique [En ligne] www.legifrance.gouv.fr, consulté le 4 décembre 2012
3. LAGUILLOU Diane, Développer un rayon spécialisé vétérinaire. Impact Pharmacien. 2011, 303, 14-16
4. BOIRON. Santé animale homéopathie : médicament vétérinaire chien & chat. [En ligne] <http://www.boiron.fr/Nos-produits/Sante-animale/Nos-medicaments-pour-les-animaux-de-compagnie>, consulté le 7 février 2013
5. LE FIGARO. La santé animale, un marché rentable et peu risqué [En ligne] <http://www.lefigaro.fr/societes/2012/05/18/20005-20120518ARTFIG00625-la-sante-animale-un-marche-rentable-et-peu-risque.php>, consulté le 4 décembre 2012
6. ANSM. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne] [http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0), consulté le 4 décembre 2012
7. GSK. L'accès au marché d'un médicament [En ligne] http://www.gsk.fr/avenirdelasante/fiche_pratique/medicament/pdf/accesau%20marche.pdf, consulté le 4 décembre 2012
8. ANSES – Agence Nationale du Médicament Vétérinaire. Présentation [En ligne] http://www.anmv.anses.fr/?page_id=1704, consulté le 4 décembre 2012
9. Règlement (CE) n°726/2004 du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence Européenne du Médicament. Journal Officiel de l'Union Européenne. 2004. N°726/2004. p. 1-27.
10. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee for Medicinal Products for Veterinary use (CVMP) [En ligne] <http://www.ema.europa.eu/ema/>, consulté le 4 décembre 2012
11. TOUTAIN PL. Le médicament vétérinaire et le médicament humain : similitudes, différences et enjeux de santé publique [En ligne] http://physiologie.envt.fr/spip/IMG/ppt/final_med_veto_site_2007-2.ppt, consulté le 4 décembre 2012
12. IFAH. The Marketing Authorisation Process for Veterinary Medicinal Products in Europe [En ligne]

http://www.ifaheurope.org/files/ifah/documentslive/41/195_IFAH_MarkAuthBroch_dossier.pdf, consulté le 8 décembre 2012

13. ANSES - Agence Nationale du Médicament Vétérinaire. Annexe BPF 2010 consolidée [En ligne] <http://www.anmv.anses.fr/wp-content/uploads/2011/06/annexe-BPF-2010-consolidee.pdf>, consulté le 6 décembre 2012

14. MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTE. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé : Bonnes pratiques de fabrication. N°2011/8bis. Bureau de la politique documentaire, 2011. p 230.

15. Directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Journal Officiel des Communautés Européennes. 2001. N°2001/83/CE. p.104-135.

16. Directive 2001/82/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Journal Officiel des Communautés Européennes. 2001. N°2001/82/CE. p.57-101

17. ROYER Emmanuelle. La sécurité de l'utilisateur de médicaments vétérinaires. Académie vétérinaire de France, 2008 [En ligne] <http://documents.irevues.inist.fr/handle/2042/47921>, consulté le 10 décembre 2012

18. PETIT Sylvie et al. Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et des produits de santé animale (DVM). 17ème éd. Editions MED'COM; Paris, 2012. p. 1791

19. VICH. Environmental Impact Assessment (EIAs) for Veterinary Medicinal Products (VMPs) - Phase I. GI06 [En ligne] http://www.vichsec.org/pdf/2000/GI06_st7.pdf, consulté le 10 décembre 2012

20. VICH. Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products - Phase II. GI38 [En ligne] http://www.vichsec.org/pdf/10_2004/GL38_st7.pdf, consulté le 10 décembre 2012

21. DELAVEAU J. Présentation du 26 mai 2011 - Différences entre les enregistrements des médicaments vétérinaires et humains [En ligne] http://www.academie-veterinaire-france.org/fileadmin/user_upload/pdf/pdf_2011/delaveau.pdf, consulté le 10 décembre 2012

22. Décret n° 2007-596 du 24 avril 2007 relatif aux conditions et modalités de prescription et de délivrance au détail des médicaments vétérinaires et modifiant le code de la santé publique. Journal Officiel de la République Française. 2007. n°98. p. 7455

23. ANONYME. Peut-on dispenser des médicaments vétérinaires destinés à la prévention des chaleurs des animaux de compagnie?. Le journal de l'ordre national des pharmaciens. 2012; 16, p.15.

24. MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PECHE. La prescription et la délivrance des médicaments vétérinaires [En ligne] http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/plaquette_decret_prescription_010907.pdf, consulté le 10 décembre 2012
25. ORDRE NATIONAL DES VETERINAIRES. Médicaments pour animaux de compagnie - Règles en matière de... Prescription et Délivrance [En ligne] <http://www.veterinaire.fr/documents-v2/Exercice/PrescDeliv%20animaux%20Comp.pdf>, consulté le 10 décembre 2012
26. ANSES - Agence Nationale du Médicament Vétérinaire. Rapport annuel - Pharmacovigilance vétérinaire - Le système français de pharmacovigilance et les principaux évènements 2011 en matière d'effets indésirables - Edition scientifique d'octobre 2012 [En ligne] <http://www.anses.fr/Documents/ANMV-Ra-Pharmacovigilance2011.pdf>, consulté le 10 décembre 2012
27. ENRIQUEZ Brigitte. La pharmacovigilance vétérinaire : objectifs, missions, mise en œuvre et résultats. Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France. 2008, 161, (1), 1-40
28. ANSES. Dispositif de pharmacovigilance vétérinaire [En ligne] <http://www.ansespro.fr/notificationMV/>, consulté le 10 décembre 2012
29. LAGUILLOU Diane, S'investir dans le conseil vétérinaire. Impact pharmacien. 2009, 225, 24-31
30. POUZAUD François, Dossier : Nos amis les véto. Le moniteur des pharmacies. 2011, 2897, p.6
31. PERLEMUTER Léon, PERLEMUTER Gabriel, Guide de thérapeutique. 5ème éd. Editions Masson; Issy-Les-Moulineaux, 2008, p 2145.
32. WOLTER Roger. L'alimentation du chat. Editions du Point Vétérinaire, Paris; 2002, p 271.
33. ANCTIL Michel et al. Physiologie animale. Editions De Boeck Université; Bruxelles, 2006, p 675.
34. TOUTAIN PL. La physiologie digestive des animaux domestiques. [En ligne], mise à jour en septembre 2010, http://physiologie.envt.fr/spip/IMG/ppt/0-cours_gene_2010.ppt, consulté le 30 mars 2013
35. TOUTAIN PL. La Physiologie Digestive : vue générale [En ligne], mise à jour en septembre 2010, <http://physiologie.envt.fr/spip/IMG/ppt/1-cours-ovewiew2010.ppt>, consulté le 30 mars 2013
36. TOUTAIN PL. L'estomac : Anatomie fonctionnelle, réception des aliments & vidange gastrique [En ligne], mise à jour le 11 septembre 2011,

http://physiologie.envt.fr/spip/IMG/ppt/5-cours_estomac-vidange_2010.ppt, consulté le 30 mars 2013

37. GILBIN, Elodie. Conduite diagnostique et thérapeutique face à une diarrhée chronique chez le chat. 2001. Thèse d'exercice : Vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, Université Paul Sabatier de Toulouse, n°4124, p 163
38. AUBERT, Laurence. Les maladies respiratoires chroniques obstructives chez le chat. 2002. Thèse d'exercice : Vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Faculté de médecine de Créteil, p 108.
39. PILOT-STORCK, Fanny. Pharmacologie respiratoire. [En ligne], mise à jour le 6 janvier 2009,<http://julien761.free.fr/pharmaco/roneos/ron%C3%A9o%20pharmaco%206%20-%20notes%20thomas.pdf>, consulté le 30 mars 2013.
40. GOGNY, Marc. Le médicament vétérinaire [En ligne]. Interview du 20 décembre 2002; <http://www.pharmacorama.com/ezine/veterinaire.php>, consulté le 16 mars 2013
41. REES, Marie. Le chat, animal sentinelle en toxicologie: étude de deux intoxications majeures. 2010. Thèse d'exercice : Vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, Université Claude-Bernard, Lyon I, n°008, p 154
42. ANONYME. Métabolismes ou biotransformations des xénobiotiques [En ligne] <http://www.pharmaetudes.com/ressources/3-annee-pharmacie/toxicologie/biotransformation.pdf>, consulté le 30 mars 2013
43. ALLAIN, Pierre. Les médicaments, 3^{ème} éd, Editions CdM, Bouchemaine, 2000, p 500.
44. LEFEBVRE, Hervé, REYNOLDS, Brice. Thème n°12 : Physiologie, pharmacologie, thérapeutique, toxicologie, toxicité iatrogène, pharmacovigilance, observance - RCP A : Adaptation des schémas posologiques chez le chat - Caractéristiques physiologiques [En ligne] http://www.vetoquinol.com/rpc/11/rpc_a.html, consulté le 12 mars 2013
45. CLEMENT-GUERCIA, Sonia. Les intoxications des animaux de compagnie par les médicaments à usage humain. 2003. Thèse d'exercice : Vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Faculté de médecine de Créteil, p 187.
46. AURIOL, Laura, FRANCHI Cyrielle. Le métabolisme des xénobiotiques chez les carnivores - Spécificités & applications. [En ligne]. Mise à jour le 19 novembre 2007 http://pharmtox.free.fr/pharmacie/TD/TD_D2_07_08_Metab&chimie/7gpes13&14/carnivores.ppt, consulté le 30 mars 2013.
47. GRZEGOLEC-BOURASSI, Emilia. Toxicité de diverses molécules chez le Colley lié au gène MDR1: étude pharmacogénétique et implications en thérapeutique canine. 2008. Thèse d'exercice : Vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, Université Claude-Bernard, Lyon I, n°64, p 121.

48. ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE. Physiologie et thérapeutique. Les Avermectines et Milbémycines, 2012 [En ligne] <http://physiologie.envt.fr/spip/spip.php?rubrique44>, consulté le 30 mars 2013.
49. VAN BAMBEKE, F. Toxicité médicamenteuse chez les animaux - Médicaments humains inappropriés. [En ligne], mise à jour le 17 avril 2009, <http://www.farm.ucl.ac.be/FARM2510/2008-2009/vanbambleke/Farm2510-vanbambleke-toxicite-NB-2-dias-page.pdf>, consulté le 30 mars 2013.
50. ANSES - Agence Nationale du Médicament Vétérinaire. AVIS CNPV – 01 du 18/03/2003 sur les mesures à prendre pour faire cesser les effets indésirables des spécialités antiparasitaires externes à base de perméthrine utilisées en « spot-on » chez les carnivores domestiques. [En ligne] <http://www.anmv.anses.fr/?cat=23>, consulté le 30 mars 2013.
51. DELHAYE, Damien. Effets indésirables et intoxications dus à l'utilisation de médicaments à base de perméthrine chez le chat. Etude épidémiologique. 2008. Thèse d'exercice : Vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, Université Claude-Bernard, Lyon I, p 151.
52. ANONYME. Toxicologie des animaux de compagnie [En ligne] <http://toxivet.free.fr/afficherToxique.php?id=41>, consulté le 30 mars 2013.
53. ANONYME. Cycle sexuel de la chienne - Tout sur la reproduction [En ligne] <http://www.vetrepro.fr/article-veterinaire-2-6-cycle-sexuel-de-la-chienne>, consulté le 20 mars 2013.
54. BIOCANINA. Le cycle sexuel de la chienne et sa contraception [En ligne], http://www.biocanina.com/public/conseils/reproduction_elevage/contraception_chien.htm, consulté le 20 mars 2013.
55. ANONYME. Le cycle sexuel de la chatte [En ligne], mise à jour en septembre 2009 [http://www.husse.fr/data/upload/cycle_sexuel_chatte\(1\).pdf](http://www.husse.fr/data/upload/cycle_sexuel_chatte(1).pdf), consulté le 20 mars 2013.
56. VANNIER, Florence. Essai d'une nouvelle technique de cathéterisme du col utérin de la chatte en vue d'une application à l'insémination artificielle intra-utérine. 2008. Thèse d'exercice : Vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Faculté de Médecine de Créteil, p 131
57. BIOCANINA. Le cycle sexuel de la chatte et sa contraception [En ligne], http://www.biocanina.com/public/conseils/reproduction_elevage/contraception_chat.htm, consulté le 20 mars 2013.
58. CLOIX, Candice. La contraception chimique chez la chienne et la chatte: réalisation d'une enquête sur les pratiques en clientèle vétérinaire. 2011. Thèse d'exercice : Vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, Université Claude-Bernard, Lyon I, n°80, p 111.

59. EPIN, Michel. Vingt cas pratiques de conseils vétérinaires à l'officine. 2009. Thèse d'exercice : Vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Faculté de médecine de Créteil, p 134.
60. VIDAL. Fiches médicaments [En ligne], mise à jour 2013, <http://www.vidal.fr/fiches-medicaments>, consulté le 20 mars 2013
61. ANONYME. Toxicologie des animaux de compagnie - Les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [En ligne] <http://toxivet.free.fr/afficherToxique.php?id=41>, consulté le 30 mars 2013
62. BEAULIEU, Pierre. Pharmacologie de la douleur. Edition : Les presses de l'Université de Montréal; Montréal, 2005, p 593.
63. BRANDSTATTER, Hilda et al. Réactions d'hypersensibilité immédiates aux anti-inflammatoires non stéroïdiens : allergie ou pseudo-allergie ? Revue Médicale Suisse, 2010, 255, (25), p 1345-1350.
64. MARTIN, Delphine. Ains et douleur : actualités chez les carnivores domestiques. 2003. Thèse d'exercice : Vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, Université Paul-Sabatier de Toulouse, n°4060, p 147.
65. JOGUET, Anne. Intoxications des carnivores domestiques par les AINS à usage humain : Etude bibliographique et épidémiologique d'après les données du CNITV de Lyon entre 1991 et 1998. 2000. Thèse d'exercice : Vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, Université Claude-Bernard, Lyon I, p 94.
66. COMITE NATIONAL D'EVALUATION DES ETABLISSEMENTS PUBLICS A CARACTERE SCIENTIFIQUE, CULTUREL ET PROFESSIONNEL. La formation des pharmaciens en France - Rapport d'évaluation. Juillet 1998 [En ligne], <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/044000314/index.shtml>, consulté le 15 janvier 2013.
67. Arrêté du 17 juillet 1987 relatif au régime des études en vue du diplôme d'état de docteur en pharmacie. Journal Officiel de la République Française. Version consolidée au 15 octobre 2010. p 9337.
68. Loi n° 2009-833 du 7 juillet 2009 portant création d'une première année commune aux études de santé et facilitant la réorientation des étudiants. Journal Officiel de la République Française. 2009. n°156. p 11472
69. Arrêté du 9 mars 2012 fixant le nombre d'étudiants de première année commune aux études de santé autorisés à poursuivre leurs études en pharmacie à la suite des épreuves terminales de l'année universitaire 2011-2012 Journal Officiel de la République Française. 2012. n°64. p 4783
70. Arrêté du 28 octobre 2009 relatif à la première année commune aux études de santé Journal Officiel de la République Française. 2009. n°266. p 19838

71. UFR SMP - Université de Franche-Comté. Formations [En ligne]. <http://medecine-pharmacie.univ-fcomte.fr/>, consulté le 29 janvier 2013.
72. FACULTE DE PHARMACIE DE BORDEAUX 2. Etudes de pharmacie - 2^{ème} à 6^{ème} année [En ligne] <http://www.pharmacie.u-bordeaux2.fr/>, consulté le 29 janvier 2013.
73. ISPB (Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques) - Faculté de pharmacie [En ligne] <http://ispb.univ-lyon1.fr/>, consulté le 29 janvier 2013.
74. UNIVERSITE DE NANTES. UFR Pharmacie - Accueil à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques [En ligne] <http://www.pharmacie.univ-nantes.fr/>, consulté le 29 janvier 2013.
75. UNIVERSITE DE ROUEN. UFR de médecine et de pharmacie - Les formations pharmaceutiques de la deuxième à la sixième année [En ligne] http://www.univ-rouen.fr/54108955/0/fiche_DPP__pagelibre/, consulté le 29 janvier 2013.
76. FACULTE DE PHARMACIE DE TOURS - Formations - Doctorat de pharmacie [En ligne] <http://pharma.univ-tours.fr/formations/doctorat-de-pharmacie/>, consulté le 29 janvier 2013.
77. UNIVERSITE D'ANGERS. UFR Sciences pharmaceutiques et ingénierie de la santé - Présentation [En ligne] <http://www.univ-angers.fr/fr/acces-directs/facultes-et-instituts/ufr-sciences-pharmaceutiques-ingenierie-sante.html>, consulté le 29 janvier 2013.
78. UNIVERSITE D'AUVERGNE. Faculté de Pharmacie [En ligne] <http://pharmacie.u-clermont1.fr/>, consulté le 29 janvier 2013.
79. FACULTE DE PHARMACIE LIMOGES. Les actualités [En ligne] <http://www.pharmacie.unilim.fr/>, consulté le 29 janvier 2013.
80. UNIVERSITE DE RENNES 1. Faculté de Pharmacie - Accueil [En ligne] <http://www.pharma.univ-rennes1.fr/>, consulté le 29 janvier 2013.
81. ACADEMIE DES SCIENCES. Colloque "Du Siècle des Lumières et de la création des Écoles vétérinaires à nos jours : 250 ans de lutte contre les épizooties"; 20 septembre 2011 [En ligne] <http://www.institut-de-france.fr/fr/article/1246-colloque/>, consulté le 29 janvier 2013.
82. ROBIN, Daniel. Bourgelat et les écoles vétérinaires. [En ligne] http://sfhmsv.free.fr/SFHMSV_files/Textes/Activites/Bulletin/Txts_Bull/B1/Robin_B1.pdf, consulté le 1^{er} février 2013.
83. ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE. Zoom sur ... Rubrique enseignement [En ligne] <http://www.envt.fr/node/4>, consulté le 1^{er} février 2013.
84. ONIRIS NANTES. Cursus et diplôme vétérinaire [En ligne] <http://www.oniris-nantes.fr/etudes/cursus-veterinaire/>, consulté le 1^{er} février 2013.

85. Arrêté du 20 avril 2007 relatif aux études vétérinaires. Journal Officiel de la République Française. Version consolidée du 8 mai 2010. n°108, p 8315.

86. Directive 2005/36/CE du parlement européen et du conseil du 7 septembre 2005 relative à la reconnaissance des qualifications professionnelles. Journal Officiel des Communautés Européennes. 2005. N°2005/36/CE. p.134-136.

87. MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PECHE. Cursus vétérinaire - Référentiel diplôme [En ligne] http://www.envt.fr/sites/www.envt.fr/files/download_fck/enseignement/file/DEP/Textes_officiels/referentiel_diplome_2.pdf, consulté le 29 janvier 2013.

88. Arrêté du 2 novembre 2011 portant ouverture des concours d'admission à l'Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, à l'Ecole nationale vétérinaire de Toulouse, à l'Ecole nationale vétérinaire, agroalimentaire et de l'alimentation Nantes-Atlantique (ONIRIS) (cursus vétérinaire) et à l'Institut d'enseignement supérieur et de recherche en alimentation, santé animale, sciences agronomiques et de l'environnement (Vet Agro Sup) (cursus vétérinaire) de la session de 2012. Journal Officiel de la République Française. 2011. n°265.

89. VETAGRO SUP. Au coeur du vivant [En ligne] <http://www.vetagro-sup.fr/index.php>, consulté le 29 mars 2013

90. ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE. Zoom sur ... - Cursus général [En ligne] <http://www.envt.fr/node/719>, consulté le 29 janvier 2013.

91. UNIVERSITE DE BOURGOGNE. UFR Pharmacie - Formation continue [En ligne] <http://pharmacie.u-bourgogne.fr/formation-continue.html>, consulté le 1^{er} février 2013.

92. UNIVERSITE DE NANTES - Formation initiale en pharmacie [En ligne] http://www.pharmacie.univ-nantes.fr/07218181/0/fiche__pagelibre/&RH=1331107053961, consulté le 22 janvier 2013.

93. FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE. Accueil [En ligne] <http://www.pharmacie.univ-mrs.fr/>, consulté le 29 janvier 2013.

94. Décret n° 2011-2118 du 30 décembre 2011 relatif au développement professionnel continu des pharmaciens. Journal Officiel de la République Française. 2012. n°1, p 36.

Aurélie AIRAULT

Médicaments vétérinaires chez l'animal de compagnie : Analyse de la pratique officinale et de la formation du pharmacien.

Le pharmacien d'officine fait partie des ayants-droits principaux en matière de médicaments vétérinaires. Il engage sa responsabilité et doit faire preuve de la même vigilance que pour le médicament humain. Le modèle animal présente des particularités bien spécifiques où les connaissances en matière de médicaments ne peuvent pas être directement transposées de l'homme à l'animal. L'exercice est d'autant plus difficile de par la multiplicité des espèces qui le compose. Des exemples de ces spécificités, appliqués au chat et au chien, permettent aux pharmaciens de prendre conscience du danger de la simple transposition des acquis et de lui rappeler la nécessité d'informer le propriétaire sur les modalités de prise d'un traitement et sur les signes d'un éventuel surdosage. Cette information ne peut être complète sans une formation adaptée. Une comparaison des cursus universitaires suivis par le pharmacien et le vétérinaire est effectuée afin de déterminer si les ayants-droits principaux disposent des connaissances et des compétences nécessaires à la délivrance du médicament vétérinaire. Une enquête, réalisée auprès des pharmaciens d'officine, témoigne de leur pratique quotidienne, de leur formation et de leur ressenti face à ce type de demande. Il apparaît que le pharmacien est fréquemment mis en difficulté lorsqu'il s'agit d'une demande vétérinaire et que sa formation, en l'état, ne le prépare pas ou peu aux diverses sollicitations des propriétaires d'animaux de compagnie. Le système de développement professionnel continu, récemment instauré, semble être une solution adéquate pour palier à ces lacunes par le biais de formations annuelles obligatoires.

Mots clés : Médicaments vétérinaires / Animaux de compagnie / Pratique officinale / Formation / Modèle animal / Dispensation / Conseils.

Veterinary medicines for the companion animal: Analysis of the officinal practice and of the pharmacists' training.

The pharmacist is one of the main rights holders for veterinary medicines. He shall assume responsibility and has to be as vigilant as for human medicines. Animal model shows special characteristics for which knowledge on drugs cannot be transposed from Human to animals. This exercise is all the more difficult as animal model is composed of various species. Some examples of these specificities, applied to dog and cat, allow the pharmacists to be aware of the risks of skills' transposition and to remind them on the need to inform on the treatment modality and signs of an overdose. This information can't be complete without an appropriate training. A comparison of university studies followed by the pharmacist and the veterinarian is carried out in order to see if the main rights holders have the necessary knowledge and skills to the dispensing of veterinary medicines. A survey, made with pharmacists, shows their daily practices, their training and their feeling in front of this kind of requests. It seems that the pharmacist is frequently in difficulties face to veterinarian requests and that his training doesn't prepare him to the various requests of companion animal's owners. The new system of continuous professional development seems to be an appropriate solution to fix these issues with mandatory annual trainings.

Keywords : Veterinary medicines / Companion animals / Officinal practice / Training /Animal model / Dispensing / Advice.