VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2019 - Thèse n° 060

PLACE DE LA PRÉPARATION MAGISTRALE DANS L'EXERCICE DE LA MÉDECINE VÉTÉRINAIRE ET APPORT DU DÉVELOPPEMENT DE LA FORMULATION TRANSDERMIQUE

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 18 octobre 2019
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

SAINTE BEUVE Mathilde

VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2019 - Thèse n°060

PLACE DE LA PRÉPARATION MAGISTRALE DANS L'EXERCICE DE LA MÉDECINE VÉTÉRINAIRE ET APPORT DU DÉVELOPPEMENT DE LA FORMULATION TRANSDERMIQUE

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 18 octobre 2019
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

SAINTE BEUVE Mathilde

LISTE DES ENSEIGNANTS DU CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON
(01/01/19)

Nom	Prénom	Département	Grade
ABITBOL	Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
ARCANGIOLI	Marie-Anne	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
AYRAL	Florence	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BECKER	Claire	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BELLUCO	Sara	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENAMOU-SMITH	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENOIT	Etienne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BERNY	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BOULOCHER	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BOURDOISEAU	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
BOURGOIN	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BRUYERE	Pierre	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BUFF	Samuel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BURONFOSSE	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
CACHON	Thibaut	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CADORÉ	Jean-Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
CAROZZO	Claude	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CHABANNE	Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CHALVET-MONFRAY	Karine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DE BOYER DES ROCHES	Alice	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DEMONT	Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
DJELOUADJI	Zorée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ESCRIOU	Catherine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
FRIKHA	Mohamed-Ridha	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GALIA	Wessam	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GILOT-FROMONT	Emmanuelle	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
GONTHIER	Alain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GRANCHER	Denis	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
GREZEL	Delphine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
HUGONNARD	Marine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
JANKOWIAK	Bernard	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
JAUSSAUD	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
JOSSON-SCHRAMME	Anne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
JUNOT	Stéphane	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
KODJO	Angeli	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
KRAFFT	Emilie	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
LAABERKI	Maria-Halima	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LAMBERT	Véronique	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LE GRAND	Dominique	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
LEBLOND	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LEDOUX	Dorothée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LEFEBVRE	Sébastien	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEGROS	Vincent	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LEPAGE	Olivier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LOUZIER	Vanessa	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
MARCHAL	Thierry	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOISSONNIER	Pierre	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOUNIER	Luc	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
PEPIN	Michel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
PIN	Didier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PONCE	Frédérique	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PORTIER	Karine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
POUZOT-NEVORET	Céline	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
PROUILLAC	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
REMY	Denise	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
RENE MARTELLET	Magalie	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ROGER	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
SABATIER	Philippe	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
SAWAYA	Serge	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
SCHRAMME	Michael	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
SERGENTET	Delphine	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
THIEBAULT	Jean-Jacques	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
THOMAS-CANCIAN	Aurélie	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
TORTEREAU	Antonin	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
VIGUIER	Eric	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
VIRIEUX-WATRELOT	Dorothée	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
ZENNER	Lionel	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur

Remerciements jury

À Monsieur le Professeur Jean-Christophe Lega

De l'Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de médecine de Lyon

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse

Pour son intérêt et sa disponibilité,

Mes remerciements les plus sincères et mes hommages les plus respectueux.

À Madame le Docteur Caroline Prouillac

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon

Qui m'a fait l'honneur d'encadrer ce travail,

Pour votre disponibilité et votre bienveillance,

Pour m'avoir accompagnée et conseillée dans ce travail,

Mes remerciements les plus sincères et mes hommages les plus respectueux.

À Monsieur le Professeur Philippe Berny

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon

Qui nous fait l'honneur de prendre part à ce jury de thèse,

Pour votre intérêt et votre réactivité,

Mes remerciements les plus sincères et mes hommages les plus respectueux.

Table des matières

TABLE DES ANNEXES **13**

TABLE DES FIGURES **15**

TABLE DES TABLEAUX **17**

LISTE DES ABREVIATIONS **19**

INTRODUCTION **21**

PARTIE I : LES PRÉPARATIONS MAGISTRALES VÉTÉRINAIRES - ÉTAT DES LIEUX ET MISE EN APPLICATION 23

I- Définition et cadre juridique *23*

1) La définition 23

2) Le cadre juridique 23

a) La prescription vétérinaire 23

b) Le principe de la cascade décisionnelle de prescription 24

3) L'accès à la préparation magistrale vétérinaire 25

a) Qui ? Les ayants droits 25

b) Où ? Le préparatoire 26

c) Comment ? Les Bonnes Pratiques de Préparation 27

II- Préparatoire et réalisation de préparations magistrale*s* *28*

1) Le préparatoire 28

2) Les Bonnes Pratiques de Préparation 29

3) Organisation de la structure 29

a) Les locaux 29

b) Le personnel 31

c) Le matériel 32

d) Les documents 33

e) Les matières premières 34

III- Le vétérinaire et la préparation magistrale *36*

1) La demande du donneur d'ordre 36

a) La consultation vétérinaire 36

b) Le choix du préparatoire 36

c) L'ordonnance 37
2) Le traitement de la demande par le préparatoire 38
a) La vérification de l'ordonnance 38
b) La réalisation de la préparation 40
3) Exemple de réalisation de gélule de béthanéchol par le préparatoire 40
a) Présentation du poste de réalisation 40
b) Les différentes étapes de réalisation 41
4) Exemple de réalisation d'une solution buvable par le vétérinaire 43
a) Le matériel nécessaire 43
b) La formulation 44
5) Les contrôles des préparations magistrales 46
6) L'étiquetage des préparations magistrales 47
7) La libération de la préparation terminée 48
8) L'expédition 48
9) Gestion des anomalies et des retours 49
IV- Les préparations magistrales vétérinaires, état des lieux *50*
1) Situation actuelle en France 50
a) L'enquête destinée aux vétérinaires 50
i- Les impasses thérapeutiques rencontrées par les vétérinaires 50
ii- Les vétérinaires et la préparation magistrale 53
b) Enquête auprès des préparatoires de la SOTP 54
i- Les demandes des vétérinaires 55
ii- Les offres des préparatoires pour les vétérinaires 55
2) La situation actuelle en dehors du territoire français 55
a) Aux États-Unis 55
b) Dans le reste de l'Europe 57
V- Études préliminaires à la réalisation d'une formulation transdermique *58*
1) Étude anatomique et histologique du pavillon auriculaire de chat 58
a) Généralité sur la peau et ses fonctions 58
b) Morphologie du pavillon auriculaire de chat 59
2) Histologie du pavillon auriculaire de chat et spécificités associées 60
a) Aspect général 60
b) La couche cornée et l'épiderme 62
i- La face ventrale du pavillon auriculaire 62

ii- La face dorsale du pavillon auriculaire 62
c) La jonction dermo-épidermique 63
d) Le derme et ses annexes 64
i- Le derme de la face ventrale du pavillon 64
ii- Le derme de la face dorsale du pavillon 65
iii- Les structures dermiques 65
e) L'hypoderme 68
3) Perméabilité de la peau, pénétration et perméation cutanée 68
a) L'absorption cutanée 68
i- Les différentes voies de pénétration 69
ii- La modélisation mathématique 71
4) Les facteurs influençant l'absorption 72
a) Les facteurs physiologiques 72
b) Les modalités d'application 72
c) L'utilisation de promoteur d'absorption cutanée 73
d) Le choix de la formulation 73
5) Les avantages et les inconvénients de la formulation transdermique 74
a) Les avantages 74
b) Les inconvénients 75
6) Le choix de la molécule de principe actif 75
7) Le choix du véhicule 76
8) Le développement de la galénique en espèce féline 77
PARTIE II : RÉALISATION D'UNE ÉTUDE SUR LA PERMÉABILITÉ DE LA PEAU DU PAVILLON AURICULAIRE DE CHAT VIS-À-VIS D'UNE PRÉPARATION TRANSDERMIQUE À BASE DE TRAMADOL 79
I- Contexte de l'étude *79*
II- Matériels et méthode *80*
1) Animaux 80
2) Produits chimiques 80
3) Formulation 80
4) Préparation de la peau 80
5) Évaluation du passage transdermique 81
6) Étude histologique 82
7) Méthode analytique 83

8) Analyse des résultats 83
9) Analyse statistique..... 84
III- Résultats *84*
1) Facteur congélation de la peau 84
2) Facteur espèce 84
3) Facteur base transdermique 86
IV- Discussion *87*
CONCLUSION 91
BIBLIOGRAPHIE 95

Table des annexes

Annexe 1 : Ordonnance de Béthanéchol 99
Annexe 2 : Feuille de route d'une préparation 100
Annexe 3 : Table de compatibilité du SyrSpend® SF 101
Annexe 4 : Logigramme A étiquetage des préparations magistrales 102
Annexe 5 : Questionnaire destiné aux vétérinaires 103
Annexe n°6 : Spécialités les plus affectées par les vides thérapeutiques 107
Annexe n°7 : Effectif des principes actifs cités à la question 3 108
Annexe n°8 : Fiche conseil pour l'application d'un traitement transdermique chez le chat.. 109

Table des figures

Figure 1: Illustration de la cascade décisionnelle de prescription vétérinaire..... 25
Figure 2: Les 9 pictogrammes de danger 30
Figure 3: Quelques ustensiles de préparation..... 33
Figure 4:Homogénéisation de la préparation 41
Figure 5: Remplissage des gélules 42
Figure 6: Fermeture des gélules 42
Figure 7: Etiquetage du conditionnement 42
Figure 8: Description d'une étiquette 47
Figure 9: Pourcentage de vétérinaire confronté ou non à une impasse thérapeutique 50
Figure 10: Causes des impasses thérapeutiques vétérinaires 51
Figure 11: Réaction des vétérinaires face aux impasses thérapeutiques 52
Figure 12: Pourcentage des vétérinaires familiers ou non à la préparation magistrale..... 53
Figure 13: Habitude de réalisation des préparations magistrales 54
Figure 14: Pavillon auriculaire en vue latérale, d'après Barone 59
Figure 15: Coupes parasagittales de pavillon de l'apex à la base de l'auricule 60
Figure 16: Différentes couches composant le tissu d'une coupe de pavillon auriculaire de chat 61
Figure 17: Caractéristiques histologiques de l'apex de l'auricule 61
Figure 18: Couche cornée et épiderme, face ventrale 62
Figure 19: Couche cornée et épiderme, face dorsale 63
Figure 20: Derme, face ventrale..... 64
Figure 21: Derme, face dorsale 65
Figure 22: Structure anatomique d'une unité folliculaire, d'après www.dermavet.fr..... 66
Figure 23: Histologie d'une unité folliculaire 67
Figure 24: Immunomarquage des cellules endothéliales, mise en évidence par les flèches en gras 67
Figure 25: Les étapes de l'absorption transcutanée 69
Figure 26: Cinétique de l'absorption cutanée, d'après « Mesuring the skin » 72
Figure 27: Table de détermination des facteurs à prendre en compte lors du choix d'une molécule 76
Figure 28:Topi-CLICK® MicroTM, d'après www.totalpharmacysupply.com 78
Figure 29: Etape de réalisation des explants de peau 81

Figure 30: Principe de fonctionnement de la cellule de diffusion de Franz, d'après Kyung Won et al. 82
Figure 31: Cinétique de la pénétration de tramadol pour le chat et le lapin, exprimée en quantité de tramadol passant à travers la peau par unité de temps. Chaque point représente la moyenne 9 explants, les barres d'erreur représentent l'erreur standard 85
Figure 32: Comparaison de l'histologie de la peau pour le chat (à gauche) et le lapin (à droite) 85
Figure 33: Cinétique de la pénétration de tramadol pour le Pentravan et le Lipoderm, exprimée en quantité de tramadol passant à travers la peau par unité de temps. Chaque point représente la moyenne 6 explants, les barres d'erreur représentent l'erreur standard 86
Figure 34: Boxplot illustrant la grande variabilité dans les résultats pour chaque population 88

Table des tableaux

Tableau I: Caractéristiques physico-chimiques de la molécule candidate 74
Tableau II: Epaisseur des différentes couches de la peau chez le chat et le lapin 86
Tableau III: Caractéristiques physico-chimiques du tramadol(33,39) 87
Tableau IV: Pharmacocinétique du tramadol 90
Tableau V: Pharmacocinétique du O-desméthyltramadol 90

Liste des abréviations

ADRAPHARM : Association pour le Développement de la Recherche Appliquée à la PHARMacopée

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANMV : Agence Nationale du Marché Vétérinaire

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARS : Agence Régionale de la Santé

ASV : Auxiliaire Spécialisé Vétérinaire

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BID : Bis In Die

BPD : Bonnes Pratiques de Distribution

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

BPPH : Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière

BPPO : Bonnes Pratiques de Préparation Officinale

CMR : Cancérogènes, Mutagènes ou Reprotoxiques

CSP : Code de la Santé Publique

DMSO : Diméthylsulfoxyde

HBBS : Hank's Balance Salt Solution

HPLC : Chromatographie en Phase Liquide Haute Performance

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

JO : Journal Officiel

LMV : Laboratoire des Médicaments Vétérinaires

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Économiques

PAS : Periodic Acid Schiff

PIE : Perte Insensible en Eau

PSM : Poste à Sécurité Microbiologique

SOTP : Société des Officinaux sous-Traitants en Préparations

Introduction

Lors du développement de la médecine vétérinaire, la réalisation de préparations magistrales était l'unique solution d'apporter un traitement aux animaux. Au XVIIIème siècle, sous la direction de Claude Bourgelat, des cours de « botanique » et de « matière médicale » étaient dispensés aux étudiants vétérinaires (1). Le « Jardin du Roi » de chaque école rassemblait une importante collection de plantes médicinales ainsi que des plantes à valeur nutritionnelle pour les herbivores de rente. À l'époque la bonne hygiène alimentaire était très en lien avec la bonne santé de l'individu. Chaque école vétérinaire possédait un laboratoire pharmaceutique, dirigé par un pharmacien (2).

Au sein de ce laboratoire, les étudiants réalisaient des préparations simples grâce à quelques notions de chimie. Les médicaments étaient fabriqués à l'École d'après des formules simples comme par exemple celle du « liniment adoucissant », cataplasme soulageant la douleur. Pour cette réalisation, il était demandé aux étudiants de : « Faire fondre du blanc de baleine à feux doux dans de l'huile d'amande douce ou de l'huile d'olive récente. Battre avec un peu d'eau de rose. Ajoutez-y du miel ». Les plantes les plus utilisées étaient la sauge, le pavot (l'opium), l'orge, la jusquiame. Une fois ces préparations terminées, elles étaient expérimentées le plus souvent sur les animaux hospitalisés à l'École, ainsi toutes les observations relatives aux effets du traitement étaient retranscrites par les élèves le plus précisément possible. La vente de ces traitements « faits mains » représentait la plus grosse source de revenus des écoles, les consultations étant gratuites pour les propriétaires (2).

Le but de cette formation était que tout élève sortant de l'école soit capable de constituer sa propre pharmacie avec les plantes propres à leur zone d'activité géographique. Cela permettait aux vétérinaires de commercialiser drogues et onguents réalisés par leurs soins pour le traitement de ses patients sans l'assistance d'un pharmacien. L'émancipation des vétérinaires envers les pharmaciens et herboristes, ayant le monopole de la réalisation des préparations médicales (loi de Germinal an XI), est alors nette. Cette concurrence reste cependant à nuancer. En effet, les cours de pharmaceutique dispensés dans les Écoles vétérinaires devaient se limiter aux préparations simples, il ne devait pas être question d'innovation et de recherche pharmaceutique. L'activité principale des Écoles était de déterminer quel remède correspond le mieux à une pathologie plutôt que de créer un remède pour une pathologie. Cependant, la

délivrance du médicament par le vétérinaire représentait déjà à l'époque une concurrence pour le pharmacien.

La disparition des cours d'analyse chimique et de préparations pharmaceutiques en 1868 à l'École vétérinaire d'Alfort, sur instruction ministérielle, laisse penser que l'École devait être approvisionnée en médicament par des grossistes en préparations vétérinaires (2).

Les lois encadrant les produits à usage vétérinaire, leur commercialisation et leur fabrication resteront peu développées jusqu'après la Seconde Guerre mondiale.

L'adoption en mai 1975 de la législation française sur la pharmacie vétérinaire est à l'origine de la création d'un Laboratoire des Médicaments Vétérinaires (LMV) à Fougères. Ce laboratoire est chargé d'évaluer les dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments vétérinaires et de mener des travaux de recherche sur la qualité, l'efficacité et l'innocuité des médicaments vétérinaires. L'augmentation croissante de la quantité de travail du LMV ainsi que les normes européennes conduisent à la création en 1994 de l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV). Cela se traduit par l'essor pendant cette période de l'industrie et de la recherche pharmaceutique du médicament vétérinaire. Le développement de l'industrie pharmaceutique vétérinaire est donc récent (3).

L'industrialisation de la fabrication des médicaments est concomitante au déclin de la réalisation par le vétérinaire de préparations magistrales. L'apparition des centrales d'achat de produits vétérinaires apportent un gain de temps important. En effet, le temps gagné à ne plus réaliser les préparations magistrales est un avantage considérable pour le vétérinaire. La préparation magistrale ne constitue donc désormais plus qu'une activité réalisée par les vétérinaires dans l'exercice de leur fonction.

L'objectif de ce travail de thèse est de présenter dans un premier temps la législation encadrant les préparations magistrales vétérinaires, puis par le biais de l'illustration du fonctionnement d'un préparatoire de montrer aux vétérinaires l'accessibilité et la faisabilité des préparations magistrales vétérinaires. Nous dresserons ensuite un état des lieux sur la situation actuelle en France concernant les préparations magistrales vétérinaires ainsi que les besoins des professionnels à ce sujet, tout en regardant ce qui se passe à l'étranger. Une seconde grande partie s'intéressera à une voie d'administration innovante ; la voie transdermique applicable à la préparation magistrale. Pour ce faire, la présentation d'une étude sur le développement d'une méthode *ex vivo* pour la caractérisation du passage transdermique de tramadol au travers de la peau de pavillon auriculaire de chat illustrera les avantages d'une telle voie d'administration.

PARTIE I : LES PRÉPARATIONS MAGISTRALES VÉTÉRINAIRES - ÉTAT DES LIEUX ET MISE EN APPLICATION

I- Définition et cadre juridique

1) La définition

« Une préparation magistrale vétérinaire est un médicament préparé extemporanément, c'est-à-dire juste avant son utilisation, par un vétérinaire, un pharmacien ou un préparateur en pharmacie (sous la responsabilité effective d'un pharmacien) selon une prescription destinée à un animal ou à des animaux d'une même exploitation » (art. L.5143-1 du Code de la Santé Publique).

Pour simplifier cette définition, une préparation magistrale est prescrite pour un patient identifié selon une ordonnance lorsqu'aucune spécialité pharmaceutique présente sur le marché du médicament vétérinaire ne peut répondre à ce besoin. Elle peut correspondre à l'adaptation d'un dosage, d'une galénique afin de répondre aux besoins individuels du patient.

2) Le cadre juridique

a) La prescription vétérinaire

En médecine vétérinaire, le nombre d'espèces et de pathologies existantes ne permet pas aux laboratoires pharmaceutiques vétérinaires d'être exhaustif dans les réponses thérapeutiques qu'ils peuvent développer. Il existe donc parfois un vide thérapeutique auquel les vétérinaires doivent faire face.

Selon l'article L-5143-4 du Code de la Santé Publique, *« le vétérinaire doit prescrire en priorité un médicament vétérinaire autorisé pour l'espèce considérée et pour l'indication thérapeutique visée ou d'un aliment médicamenteux fabriqué à partir d'un prémélange médicamenteux autorisé et répondant aux mêmes conditions »*

Si aucun médicament approprié sur le marché du médicament vétérinaire répond aux conditions énoncées ci-dessus ou n'est pas disponible alors le vétérinaire peut prescrire d'autres

spécialités dans un ordre décisionnel bien précis. C'est le principe de la cascade décisionnelle décrit par l'article L-5143-4 du Code de la Santé Publique, exposé en détail ultérieurement.

La loi entend par médicament autorisé, un médicament bénéficiant
- d'une autorisation de mise sur le marché ou AMM (art. L. 5141-5)
- d'une autorisation temporaire d'utilisation ou ATU (art. L. 5141-10)
- d'un enregistrement dans le cas des médicaments homéopathiques (art. L. 5141-9)
- d'une autorisation d'importation (art. L. 5141-7) qui vaut pour AMM.

En ce qui concerne le caractère « approprié » d'un médicament, il est dépendant uniquement du jugement professionnel du vétérinaire selon des critères scientifiques, sanitaires et sous sa responsabilité professionnelle mais en aucun cas sur des critères économiques.

La notion de « médicament disponible » ne doit pas être interprétée comme un problème d'approvisionnement physique ou bien une rupture de stock. En effet, il y a obligation pour les distributeurs en gros de médicaments vétérinaires de fournir dans un délai de 24 heures les clients. Un médicament qui n'est donc pas disponible ne peut être qu'un médicament dont la commercialisation par l'exploitant de l'Autorisation de Mise sur le Marché est suspendue.

b) Le principe de la cascade décisionnelle de prescription

En médecine vétérinaire la prescription d'un médicament doit répondre à certaines règles de priorité énoncées par le principe de la cascade décisionnelle de prescription vétérinaire décrit par l'article L-5143-4 du Code de la Santé Publique. Cette cascade permet d'encadrer les prescriptions dites « hors AMM ». Le principe est résumé ci-dessous.

Dans un premier temps, le vétérinaire doit se diriger vers *« 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 ».*

Si un tel médicament n'existe pas, *« un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce dans une indication thérapeutique différente ».*

Lorsque le vétérinaire est toujours dans l'impasse, il peut prescrire *« soit un médicament autorisé pour l'usage humain, soit un médicament vétérinaire autorisé dans un autre Etat membre […] pour la même espèce ou pour une autre espèce, pour l'affection concernée ou pour une affection différente »*.

Enfin, à défaut de ces médicaments il peut avoir recours à une préparation magistrale vétérinaire.

Légalement, un vétérinaire prescripteur doit se conformer à cette cascade décisionnelle (fig. 1) avant de prescrire une spécialité. La préparation magistrale est donc l'ultime solution lors d'une impasse thérapeutique sous réserve d'avoir vérifié que les différents alinéas de la cascade ne permettent pas de répondre à son besoin.

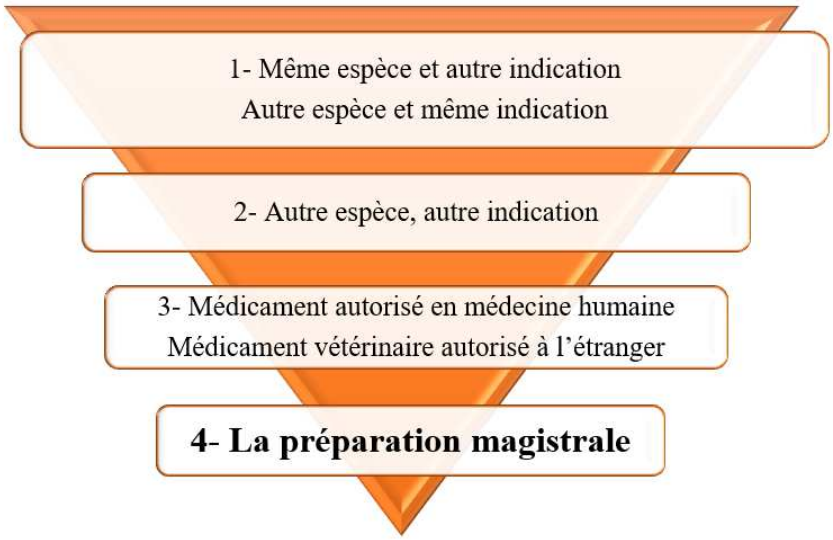


Figure 1: Illustration de la cascade décisionnelle de prescription vétérinaire (figure personnelle)

3) L'accès à la préparation magistrale vétérinaire

a) Qui ? Les ayants droits

L'article L5143-2 et L4241-1 du Code la Santé Publique liste précisément les personnes ayant le droit de *« préparer extemporanément un médicament vétérinaire »* c'est-à-dire réaliser une préparation magistrale vétérinaire ; à savoir :

- *les pharmaciens titulaires d'une officine ou un pharmacien adjoint*,
- *un préparateur ou un étudiant en pharmacie régulièrement autorisé, sous le contrôle d'un pharmacien cité ci-dessus dans le cadre du lieu d'exercice autorisé (officine)*

- les vétérinaires ayant satisfait aux obligations du chapitre Ier et IV du livre II du code rural,
- les chefs des services de pharmacie et toxicologie des écoles nationales vétérinaires.

Seules ces personnes reçoivent aussi la formation technique nécessaire aux opérations de contrôle. Ainsi, dans le cas où un vétérinaire recourt à la préparation magistrale, il peut réaliser lui-même sa préparation ou confier la préparation à un pharmacien. En aucun cas la réalisation d'une préparation magistrale peut être confiée à une personne non habilitée à le faire comme un Auxiliaire Spécialisé Vétérinaire (ASV).

Concernant la formation, elle ne peut se faire pour le vétérinaire qu'au travers de sa formation initiale continue. Le guide des Bonnes Pratiques de Préparation (4) rédigé par l'ANSM est à disposition des vétérinaires pour les informer des risques liés à la préparation magistrale (contamination de la préparation réalisée pouvant devenir toxique, …) ainsi que les règles sur l'équipement, la structure des locaux ou encore sur le personnel qualifié à l'élaboration des préparations magistrales.

Aujourd'hui, il reste compliqué pour un vétérinaire de répondre à l'ensemble des prérequis exigés par ce guide des Bonnes Pratiques de Préparation tant d'un point de vue matériel et locaux que d'un point de vue formation. C'est la raison pour laquelle, le plus souvent, les préparations magistrales sont réalisées par des pharmaciens.

b) Où ? Le préparatoire

Un préparatoire est *un emplacement adapté et réservé à l'exécution et au contrôle des préparations magistrales et officinales* (art. R. 5125-10 du CSP) (5) ainsi qu'aux opérations de mise en forme pharmaceutique, de conditionnement, d'étiquetage, ce qui exclut la possibilité d'y effectuer d'autres activités. Le préparatoire doit être individualisé et isolé des autres activités de l'officine. Une porte doit marquer l'accès aux zones de préparation aux personnes autorisées et habilitées par le pharmacien. Si les préparations sont réalisées par le vétérinaire, ce dernier devra se rapprocher au mieux de ces conditions de travail.

Le guide des Bonnes Pratiques de Préparation donne la définition suivante d'un préparatoire : « *Un préparatoire est un local adapté, réservé et pouvant être séparé pour*

l'exécution et le contrôle des préparations, au sein de l'officine ou de la pharmacie à usage intérieur ». L'organisation d'un préparatoire sera détaillée dans la seconde partie.

Dans le cas de préparations magistrales réalisées par un vétérinaire, le préparatoire se définit comme un « *local (ou une partie de local) réservé aux opérations de préparation et de contrôle des préparations magistrales et des préparations extemporanées à l'exception des préparations extemporanée d'aliments médicamenteux* » (6).

c) Comment ? Les Bonnes Pratiques de Préparation

L'article L5121-5 du Code de la Santé Publique dispose que la préparation de médicaments doit être réalisée en conformité avec les bonnes pratiques et que ces bonnes pratiques prévoient notamment les modalités de suivi permettant d'assurer la traçabilité des médicaments. Le guide des Bonnes Pratiques de Préparation humaine est réalisé par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). La version vétérinaire est rédigée sous forme d'un arrêté par le Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation (arrêté du 9 juin 2004 relatif aux bonnes pratiques de préparation extemporanée des médicaments vétérinaires). Ces guides permettent d'assurer la qualité du médicament préparé terminé.

Le guide des BPP détaille toutes les étapes à respecter dans la réalisation d'une préparation de la réception des matières premières à la vérification de la demande de préparation par le pharmacien (analyse pharmaceutique de la prescription) et au matériel et locaux jusqu'à la traçabilité et les contrôles des produits finis. Le suivi de ces étapes détaillées permet l'obtention d'une préparation magistrale répondant aux attentes du clinicien et dont le risque de non-conformité tend vers la nullité.

II- Préparatoire et réalisation de préparations magistrales

1) Le préparatoire

Un des freins à la prescription de préparations magistrales par les vétérinaires est le fait que bien souvent ces derniers ne savent pas vers qui se tourner. Depuis ces dernières années, la réalisation des préparations magistrales par un pharmacien ne se résume plus seulement à un bout de paillasse dans une officine. En effet, des préparatoires dédiées ont été créés répondant aux BPP.

À la suite d'accidents sanitaires, l'élaboration de préparation magistrale est désormais réglementée et encadrée par les BPP. Des rappels à l'ordre de la part de l'ANSM ont lieu de temps en temps pour rappeler le bon suivi de ces dernières. C'est notamment le cas en juillet 2018, à la suite d'une erreur de dosage d'une préparation magistrale à base de vitamine D (7). Les BPP ont établi des règles rigoureuses encadrant la réalisation des préparations, y compris sur la structure des locaux. Cette réglementation a incité certains pharmaciens à dissocier cette activité de leur activité officinale pour créer des préparatoires permettant de réaliser la sous-traitance de préparations magistrales.

Une société savante est née de l'initiative de 3 pharmaciens sous-traitants le 6 novembre 2003 afin de structurer et de fédérer l'activité de sous-traitance des préparations magistrales, c'est la SOTP (Société des Officinaux sous-traitants en Préparations). Cette société vise à promouvoir l'importance des préparations magistrales ainsi qu'un cadre réglementaire garant de la qualité des produits obtenus (8). Ils échangent aussi sur des problèmes rencontrés et offrent une visibilité sur les possibilités offertes par les préparations magistrales par exemple en termes de pharmacopée pédiatrique où les manques sont nombreux.

Désormais, un préparatoire se doit de répondre à des exigences afin d'être habilité par l'Agence Régionale de la Santé (ARS) pour avoir une activité de sous-traitance de préparations magistrales selon le décret n°2009-1283. Ces exigences sont dictées par les Bonnes Pratiques de Préparation. Ainsi, depuis 2009, les officines réalisant des opérations de sous-traitance sont considérées comme exerçant illégalement l'activité de sous-traitance. Rappelons que la sous-traitance se définit comme « *l'exécution par une personne ou un organisme indépendant dénommé, le sous-traitant, d'une opération pour le compte d'une autre personne physique ou morale, dénommée le donneur d'ordre* » (6).

2) Les Bonnes Pratiques de Préparation

Les Bonnes Pratiques de Préparation Officinale (BPPO) sont les premières à avoir fait leur apparition en termes de réglementation pour les préparatoires en 1988. Ne les jugeant pas satisfaisantes, l'Association pour le Développement de la Recherche Appliquée à la PHARMacopée (ADRAPHARM) et l'Ordre des Pharmaciens ont rédigé en 2003 les « Recommandations de Bonnes Pratiques Officinales ». Un rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) demandé en 2004 par le Ministère de la Santé et révélé en juillet 2006 démontre le manque de réglementation dans le milieu de la sous-traitance de préparation magistrale pointant notamment du doigt le manque d'un référentiel précis et détaillé permettant l'obtention de préparation magistrale de qualité. Les BPPO vont alors être remplacées par les désormais « Bonnes Pratiques de Préparation » publiées au Journal Officiel (JO) le 21 Novembre 2007. Ces BPP constituent désormais un texte de référence opposable, destiné aux pharmaciens de ville ainsi qu'aux pharmacies intérieures des établissements de santé, afin de garantir la qualité de leurs préparations pharmaceutiques (9).

Il y a donc eu passage de « recommandations » avec les BPPO à des « règles » applicables et opposables avec les BPP. Le cadre réglementaire des BPP élabore une garantie de qualité impliquant tout aussi bien les locaux, le matériel, le personnel en allant de la réception de la prescription jusqu'à l'envoi de la préparation achevée. L'article L.5121-5 du Code de la Santé Publique (CSP) précise notamment que la réalisation de préparation magistrale doit répondre à ses BPP. Certains points de ces BPP seront détaillés par la suite.

Concernant les préparations magistrales vétérinaires, elles sont encadrées par l'Arrêté du 9 juin 2004 relatif aux bonnes pratiques de préparation extemporanée des médicaments vétérinaires. Ce texte s'inspire dans de nombreux points des BPP en vigueur.

3) Organisation de la structure

a) Les locaux

Un préparatoire doit être rattaché à une officine administrativement et géographiquement parlant. L'organisation de ses locaux doit être conforme aux dispositions précisées dans le CSP (article R.5125-10) ainsi que celles présentées dans les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (Chapitre 3 « Locaux et matériel »).

Ces textes donnent les informations nécessaires relatives à l'isolation, l'éclairage, la température, l'hygrométrie et la ventilation des locaux afin d'assurer des conditions optimales pour la conception de préparation magistrale. Les sols, les plafonds et les autres surfaces doivent être conçus pour permettre un nettoyage et une désinfection efficaces. Des barrières aux animaux et insectes extérieurs doivent aussi être mises en place. L'entretien et la maintenance du matériel et des locaux ainsi que l'élimination des déchets font l'objet de procédures écrites et détaillées. Les matières premières manipulées dans un préparatoire sont souvent volatiles. Des systèmes de contrôle de pression des différentes zones ainsi que des systèmes de filtration et de traitement de l'air doivent être mis en place afin de protéger à la fois les manipulateurs mais aussi les produits préparés.

Il est nécessaire de bien séparer les différentes activités du préparatoire par des zones définies allant du vestiaire, aux différents postes de préparation, en passant par les zones de stockage des matières premières et les zones d'expédition des produits finis tout en assurant une marche en avant garantissant un minimum de contamination. Les textes réglementaires explicitent les conditions relatives à chacun des postes du préparatoire. La zone réservée à la réception des matières premières est ainsi décrite avec des points à respecter de même que les locaux de stockage.

Les BPP insistent sur l'identification et l'affichage clairs des différentes zones du préparatoire. Cela permet notamment d'être averti des dangers et des précautions à prendre dans certaines zones, par exemple pour les manipulations nécessitant des conditions particulières de réalisation comme les matières premières Cancérogènes, Mutagènes ou Reprotoxiques (CMR). L'utilisation de pictogrammes (10) de danger (fig. 2), donne une bonne visibilité des risques.

Figure 2: Les 9 pictogrammes de danger (10)

Une séparation à l'entrée du préparatoire entre une zone propre et une zone sale doit aussi être visible. Cette séparation marque la frontière où le préparateur doit s'habiller avec le matériel de protection nécessaire (chaussures, blouse, charlotte, …) afin de pénétrer dans la zone considérée comme « propre » où se situe en général la plupart des postes ne nécessitant pas de précautions particulières (à savoir toutes sauf les mélanges de plantes sèches et la manipulation de produits CMR).

Les différents postes de réalisation de préparations magistrales doivent être séparés en fonction du type de produit conçu. On retrouve des postes à pommade, des postes pour les liquides, des postes pour les gélules avec une cabine à flux laminaire fermée par une jupe en vinyle, un poste dédié aux plantes sèches et un Poste à Sécurité Microbiologique (PSM) dédié à la manipulation des matières premières Cancérogènes, Mutagènes ou Reprotoxiques (CMR). Ce dernier poste faisant l'objet de conditions de manipulation plus strictes. Chaque poste nécessite un matériel qui lui est propre.

b) Le personnel

L'organisation, l'hygiène, la protection et la formation du personnel réalisant les préparations doivent être conformes aux principes généraux des Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière et aux BPP.

Des instructions détaillées consacrées à l'hygiène du personnel en officine doivent être mises en place et adaptées aux différentes activités de chacun au sein du préparatoire. Elles concernent notamment la santé, l'habillage du personnel ou encore la bonne conduite à adopter lors de l'exercice de leur fonction, à savoir ne pas fumer, boire, manger ou importer des effets personnels pouvant contaminer les zones dédiées à une activité strictement professionnelle.

Un organigramme, tenant compte des qualifications de chacun, doit être instauré afin de définir les tâches spécifiques de chacun des membres du personnel. Une formation initiale adaptée est nécessaire pour chaque fonction ainsi qu'une formation continue planifiée en fonction des objectifs et des besoins. Des fiches de poste et de fonction définissent les tâches spécifiques des membres du personnel en fonction de leurs qualifications.

c) Le matériel

Le préparatoire comprend un équipement minimal suivant, à savoir (7);

- Un plan de travail en matériaux inertes aux colorants et substances agressives, de surface adaptée, lisse, imperméable et sans fissure ;
- Un évier avec égouttoir alimenté en eau chaude et froide muni d'un siphon anti-retour
- Une surface suffisante, pour disposer à demeure les balances (de préférence électroniques), à l'abri des courants d'air et des vibrations, et contrôlées annuellement ;
- Un point chaud sécurisé
- Des armoires et éléments de rangement de capacité suffisante pour entreposer, à l'abri de la poussière, de la lumière, de la chaleur, tout ce qui est nécessaire aux préparations (article de conditionnement, récipients, ustensiles …)

Le matériel informatique et les logiciels doivent être choisis afin de permettre le traitement de demande urgente, respecter le secret médical et la discrétion professionnelle, permettre l'archivage et la sauvegarde des données. Une solution manuelle écrite en cas de panne doit être mise en place.

Il existe différents logiciels disponibles pour les préparatoires. Les logiciels sont élaborés de façon à respecter les BPP. La plupart du temps, le logiciel permet de créer automatiquement tous les registres obligatoires (registres des matières premières, dossier de lot, registre des préparations, échantillothèque, ordonnancier, ...). La plupart des logiciels sont adaptés à la sous-traitance des préparations permettant l'archivage des contrats de sous-traitance signés, la réception et l'archivage des commandes, la gestion des transporteurs et des modes de livraison, le suivi et la facturation par établissement. Le logiciel enregistre aussi l'historique de tous les échantillons ainsi que de toutes les entrées et sorties. Il existe aussi une fonction de contrôle pour les dates de péremptions des produits.

Des propositions de création d'étiquettes existent aussi pour les préparations réalisées ce qui se révèle assez pratique. Un dispositif de sauvegarde de données est aussi présent dans les logiciels ; cela permet un stockage informatique des tickets de pesée. Les balances sont connectées aux ordinateurs ce qui permet la précision et la traçabilité des préparations. Toutes les informations concernant la préparation sont enregistrées et conservées dans le dossier de fabrication. Les logiciels sont aussi des outils de gestion donnant une vue d'ensemble de

l'activité du préparatoire. Les logiciels existant actuellement sur le marché sont BP'Prep®, ProGestQual®, Axyo®, EasyPrep® ou encore ACCOSS® pour n'en citer que quelques-uns.

Le matériel de préparation (fig. 3) doit être entretenu et en bon état de fonctionnement. Le matériel de mesure et de pesée doit faire l'objet de contrôle régulier afin de conserver la précision appropriée à leur utilisation.

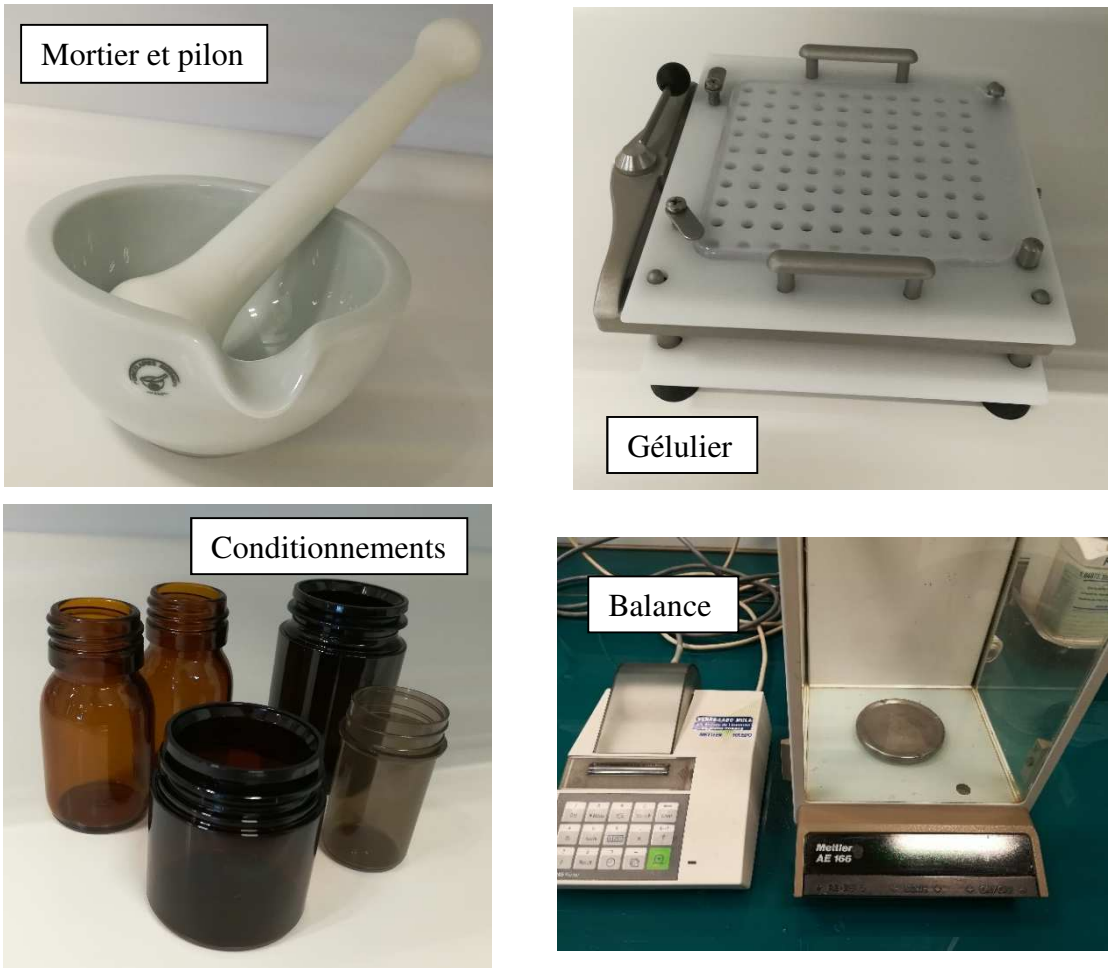


Figure 3: Quelques ustensiles de préparation (figure personnelle)

d) Les documents

Toujours dans une optique de sécurité et de maintien la qualité des préparations magistrales, il est essentiel de conserver et d'archiver l'intégralité des documents du préparatoire. Que ce soit les bons d'analyse des matières premières ou encore les contrôles sanitaires réalisés, tout doit être disponible en cas de contrôle ou d'incident au sein du préparatoire. Les BPP donnent un tableau des durées d'archivage en rigueur pour les différents documents du préparatoire (page 41 des BPP). Il en est de même pour la traçabilité des produits réalisés.

Les dossiers de lot peuvent être enregistrés informatiquement et de façon souvent automatique. Ce dossier reprend l'intégralité de l'historique de la préparation réalisée avec le nom de la personne qui a saisi la préparation, celui qui l'a réalisée, qui l'a contrôlée, les masses des produits entrant dans la composition avec les numéros de lot associés aux matières premières utilisées, les tests d'uniformité de masse (lors de réalisation de gélule) ainsi qu'un résumé des difficultés ou incidents rencontrés au cours de la réalisation de la préparation.

e) Les matières premières

Les matières premières sont la base de toutes préparations magistrales, elles doivent par conséquent répondre à certaines exigences de qualité. Les BPP définissent les matières premières à usage pharmaceutique comme « *tous les composants d'un médicament à savoir : la ou les substances actives ; le ou les excipients, y compris l'eau ; les éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être administrés chez le patient* » (exemple : gélules ou capsule dure).

Tout d'abord, les matières premières doivent provenir d'un laboratoire titulaire d'un certificat de Bonnes Pratiques de Fabrication (Certificat BPF) et de Bonnes Pratiques de Distribution (Certificat BPD) délivrés par l'ANSM ou de son équivalent pour les laboratoires étrangers. Grâce à cette certification, le préparatoire peut s'affranchir des contrôles chimiques lors de la réception des matières premières. Ainsi le préparatoire n'est pas obligé d'investir dans des équipements pour contrôler les matières premières à leur arrivée au préparatoire. On peut citer comme exemple deux laboratoires fournisseurs de matière première pour les préparatoires à savoir les laboratoires Fagron® et Cooper®.

Un contrôle des matières premières à leur réception avant leur utilisation reste cependant nécessaire, il consiste en la vérification des points suivants par un préparateur ou un pharmacien :

- Respect de la commande effectuée,
- L'état du conditionnement,
- Le scellage par un bouchon ou un couvercle disposant d'une bague inviolable,
- La correspondance le numéro de lot et la date de péremption imprimés sur le conditionnement primaire et ceux présents sur le certificat d'analyse fourni avec la commande,
- L'inscription de mention « ACCEPTÉ » ou « APPROUVÉ » en bas du certificat d'analyse.

Si une anomalie est détectée, la matière première concernée est écartée du circuit et stockée séparément avec la mention « matière première refusée », elle sera ensuite soit détruite soit renvoyée au fournisseur.

Si les matières premières sont conformes aux attentes, elles sont validées et rentrées informatiquement dans les stocks avec leurs dénominations chimiques précises et complètes, leurs quantités, numéros de lot fournisseur et date de péremption. Un numéro de lot interne est alors attribué à la suite de cette étape, et apposé sur le conditionnement primaire et le certificat d'analyse à l'aide d'étiquette autocollante.

Enfin la dernière étape rendant les matières premières accessibles pour la réalisation des préparations magistrales est la libération. Cette étape doit être réalisée par le pharmacien. Ce dernier doit vérifier que toutes les étapes précédentes ont été réalisées de façon réglementaire avant de libérer une matière première, la rendant ainsi utilisable via le logiciel et donc par les préparateurs.

Pour le stockage des matières premières, l'équipement prévoit (7);

- Une armoire ou des locaux fermés à clef pour contenir uniquement les médicaments et produits relevant de la liste I et les substances dangereuses classées comme très toxiques ou toxiques (art. R. 5132-26 du CSP)
- Une armoire pour contenir les médicaments relevant de la liste II et les substances classées comme nocives, corrosives ou irritantes (art. R 5132-26 du CSP)
- Un endroit dédié au stockage des matières premières destinées à la destruction (BPP)

Le stockage des matières premières doit donc rendre compte de leur nature. Un affichage spécifique permet aussi de savoir où sont rangées les matières premières en fonction de leur nature, les rendant ainsi plus ou moins accessibles de tous.

L'objectif de toutes ces contraintes est de garantir la sécurité, la qualité et l'innocuité des préparations magistrales et des manipulateurs en évitant toute contamination croisée.

Au vu de ces contraintes techniques il est évident qu'un vétérinaire, bien qu'il soit autorisé légalement à réaliser ses propres préparations magistrales, ne les réalise pas dans l'exercice de ses fonctions. C'est la raison pour laquelle la plupart des vétérinaires sous traitent les préparations dans des préparatoires spécialisés.

Nous allons maintenant développer les différentes étapes de l'accès à la préparation magistrale par le vétérinaire.

III- Le vétérinaire et la préparation magistrale

1) La demande du donneur d'ordre

a) La consultation vétérinaire

Lors d'une consultation vétérinaire, le plus souvent un diagnostic est posé pour un animal, le vétérinaire va alors proposer un traitement.

Le marché vétérinaire actuel est vaste et offre de nombreuses possibilités. Cependant, parfois le dosage du princeps recherché ou la galénique associée ne permet pas au propriétaire d'assurer une bonne observance du traitement : l'animal pouvant être difficile vis-à-vis de la saveur du médicament, ou bien les quarts de comprimé difficilement réalisables pour certaines spécialités.

Or la mauvaise observance d'un traitement peut avoir des effets néfastes comme par exemple la création de résistance bactérienne lors d'un traitement antibiotique ou encore l'abandon du traitement par les propriétaires faute de pouvoir administrer facilement le médicament. Le vétérinaire se retrouve alors dans une impasse thérapeutique, il lui faut trouver un autre traitement plus pratique à proposer aux propriétaires.

Dans son choix, il doit respecter le principe de la cascade, exposé précédemment, regardant dans un premier temps ce qui est disponible sur le marché vétérinaire pour une autre indication ou une autre espèce, ensuite à l'étranger ou en médecine humaine. S'il ne trouve pas de solution satisfaisante, il peut se tourner vers les préparations magistrales.

b) Le choix du préparatoire

Bien que le vétérinaire ait le droit de réaliser lui-même ses préparations magistrales, les contraintes techniques évoquées précédemment sont souvent trop nombreuses pour permettre la réalisation de telle préparation. Le vétérinaire peut donc confier la réalisation d'une préparation magistrale à un pharmacien. Le vétérinaire devient alors un donneur d'ordre. Il existe dans l'Arrêté du 9 juin 2004 relatif aux bonnes pratiques de préparation extemporanée des médicaments un certain flou concernant la possibilité de sous-traitance des préparations. Il serait en effet plus simple que le vétérinaire puisse se rapprocher directement d'un préparatoire pour la réalisation de préparations qu'il a prescrites, et pouvoir ainsi les délivrer aux clients par la suite.

Le vétérinaire peut se rapprocher de l'officine de proximité avec laquelle il a l'habitude de travailler, l'officine pourra alors transmettre la prescription à un préparatoire connu de ses

fonctions si l'officine n'est pas en capacité de remplir la demande. Une autre possibilité serait de faire des recherches, le site de la SOTP regroupe un annuaire de préparatoires sous-traitant en France. La proximité géographique entre la structure vétérinaire et le préparatoire sous-traitant n'étant pas une condition obligatoire du fait de l'utilisation de transporteurs et livreurs spécialisés dans l'expédition de colis médicaux et pharmaceutiques. Mais ici les limites sur la possibilité de sous-traiter entrent en compte. De plus, en se rapprochant d'un préparatoire, le vétérinaire pourrait recevoir une expertise de la part du pharmacien sur la faisabilité de la préparation ainsi que des propositions de galénique ou d'arômes pouvant faciliter l'observance d'un traitement vétérinaire.

Si la préparation choisie est simple de réalisation, le vétérinaire est en droit de la réaliser lui-même en respectant les BPP énoncées précédemment.

c) L'ordonnance

La rédaction de l'ordonnance par le vétérinaire peut être manuscrite ou dactylographiée, sur papier libre ou à en-tête imprimée. Les mentions obligatoires devant figurées sur l'ordonnance sont sensiblement les mêmes que pour une ordonnance classique à savoir (11):

- L'identité du prescripteur
- L'identité du détenteur de l'animal
- La date de prescription
- L'identification de l'animal (nom ou numéro d'identification, espèce, race, sexe, âge)
- Les informations sur la préparation (posologie, quantité prescrite, durée et rythme du traitement, galénique et voie d'administration, les temps d'attente …)
- Signature du vétérinaire avec numéro ordinal

Le tout doit être écrit avec une encre indélébile et lisible. Les ratures et les corrections sont interdites. Une ordonnance type est disponible en annexe pour des gélules de béthanéchol (annexe n°1).

Les informations sur la préparation magistrale souhaitée doivent comprendre la composition complète avec la quantité de chaque constituant en masse ainsi que la quantité finale en unité que le vétérinaire souhaite prescrire. Le tout doit être réuni avec un trait vertical.

Il est aussi possible de préciser la taille des unités prises (sachets, gélules, …). Il est demandé d'utiliser uniquement les unités du système international.

Concernant les temps d'attente, pour les espèces de rente, ils sont forfaitaires en ce qui concerne les préparations magistrales. Le vétérinaire doit s'assurer que les substances utilisées sont autorisées.

L'ordonnance doit ensuite être transmise au préparatoire choisi afin qu'il exécute sa réalisation. Le plus souvent le choix d'une transmission rapide est privilégié. A noter que la réglementation exige une trace écrite, la transmission ne peut donc pas être orale. Plusieurs possibilités s'offrent alors au donneur d'ordre comme le fax ou le courrier électronique par exemple.

Il n'est pas possible de délivrer plus d'un mois de traitement pour les préparations magistrales, en cas de traitement plus long, le vétérinaire peut préciser que l'ordonnance peut être renouvelable pour plus longtemps.

2) Le traitement de la demande par le préparatoire

a) La vérification de l'ordonnance

Le pharmacien engage sa responsabilité lorsqu'il réalise et délivre une préparation magistrale. En effet, au regard de la loi, il appartient au pharmacien, dans le cadre de l'analyse pharmaceutique (art. R. 4235-48 du CSP) et de ses connaissances actuelles (art. R. 4235-11 du CSP) d'évaluer la faisabilité d'une préparation magistrale. Bien que le vétérinaire ait plus de connaissance sur les antécédents du patient ou l'efficacité des thérapeutiques vétérinaires, le pharmacien apporte son expertise du point de vue de la législation ou encore sur la faisabilité de la réalisation.

Du point de vue législatif, le pharmacien doit s'assurer que la préparation commandée n'est pas déjà existante, le Vidal et le Med'vet constituent des outils intéressants sans oublier la liste des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) disponible sur le site de l'ANSM. L'indisponibilité temporaire de certaines spécialités n'entrent pas dans ce cadre. Les BPP reprennent aussi différents points sur la faisabilité des préparations magistrales, notamment l'interdiction de déconditionnement d'une spécialité pharmaceutique pour la réalisation d'une

préparation s'il existe une autre spécialité permettant d'adapter le dosage souhaité ou encore l'interdiction de réaliser une préparation magistrale si une autre spécialité est disponible afin de ne pas court-circuiter le principe de la cascade de prescription.

Le pharmacien doit aussi s'assurer que les substances, entrant dans la composition de la préparation magistrale, ne sont pas proscrites par la loi Talon (art. R. 5132-40 du CSP) comme par exemple la présence de substances vénéneuses.

Il se doit de vérifier les posologies indiquées sur l'ordonnance afin d'éviter toute erreur de dosage pour le patient. La formulation demandée doit aussi être vérifiée dans le but d'éviter toute incompatibilité physico-chimique au niveau des matières premières, des livres de référence sont souvent à disposition dans les préparatoires pour écarter certains doutes. Il existe quatre grands types d'incompatibilités sur lesquelles le pharmacien doit s'interroger pour confirmer la faisabilité d'une préparation à savoir ; l'incompatibilité chimique, l'incompatibilité physique, l'interaction médicamenteuse et l'incompatibilité pharmaceutique. Ces incompatibilités peuvent donner naissance à une préparation pouvant être dangereuse voire toxique pour le patient.

En d'autres termes, la faisabilité d'une préparation est estimée en considérant :

- L'intérêt pharmaco-thérapeutique
- Le bon usage de la préparation en termes d'objectif thérapeutique, d'ajustement thérapeutique, de meilleure acceptabilité, d'observance renforcée, de diminution des risques, de traçabilité de la prise
- Le risque sanitaire vis-à-vis du patient
- La galénique et le contrôle en termes de réalisation technique (formulation, personnel, locaux, matériel)
- Les textes en rigueur (interdictions, restrictions, substances vénéneuses, disponibilité de spécialités pharmaceutiques adaptées)

Une fois vérifiée, la formulation présentée sur l'ordonnance peut être saisie informatiquement. À l'issue de la saisie, une feuille de route peut être imprimée. Cette feuille récapitule la formule de la préparation. Une feuille de préparation avec sur la partie droite l'ensemble des étiquettes pouvant être utilisées est disponible en annexe 2.

b) La réalisation de la préparation

Les possibilités de réalisation de préparation magistrale sont nombreuses. Un préparatoire équipé a la capacité de produire de nombreuses galéniques à savoir des formes orales solides comme des gélules, des formes orales liquides comme des solutions buvables, des formes rectales, vaginales ou encore cutanées.

Lors de l'exécution d'une préparation magistrale, un préparateur s'identifie au niveau de son poste de travail, cela permet notamment la traçabilité du produit réalisé. Toutes les étapes de réalisation de la préparation sont contrôlées informatiquement, c'est-à-dire que le manipulateur ne peut pas passer à l'étape suivante si l'étape en cours ne satisfait pas ces conditions de réalisation (problème de précision de pesée, erreur de reconnaissance de code barre de la matière première utilisée, …).

Par le biais de 2 exemples nous illustrerons la réalisation de gélule de béthanéchol par le préparatoire et la réalisation d'une solution de gabapentine aromatisée par le vétérinaire.

3) Exemple de réalisation de gélule de béthanéchol par le préparatoire

Pour la réalisation de gélule, le prescripteur a le choix entre différentes solutions, il peut choisir des gélules « simples » de différentes tailles mais aussi des gélules gastro-résistantes dont la matière ne se dégrade pas au contact du pH acide de l'estomac, permettant ainsi une libération du principe actif plus loin dans le tractus digestif. Il peut aussi choisir des gélules aromatisées au poulet ou au bacon pour faciliter la prise de médicament pour les animaux de compagnie (commercialisées chez LGA(12)).

a) Présentation du poste de réalisation

Le poste de réalisation des gélules est assez simple mais nécessite un matériel spécifique, tout d'abord un gélulier. Différentes tailles existent selon la taille de la gélule à remplir et la capacité de production souhaitée. Les gélules sont réalisées dans une cabine à flux laminaire fermée par une jupe en vinyle. Le matériel se compose ensuite d'un mortier et d'un pilon, d'une carte pour remplir les gélules et d'une balance de précision.

b) Les différentes étapes de réalisation

Une fois l'ordonnance vérifiée et la feuille de préparation imprimée, la première étape consiste à calculer le volume de poudre nécessaire pour remplir les gélules en fonction du nombre de gélules désiré et de la dose unitaire de principe actif pour chaque gélule. Une fois le calcul réalisé, le préparateur suit les instructions du logiciel. Après validation de la matière en scannant le code barre, il pèse la masse de matière première nécessaire à la réalisation des gélules. Une fois la masse obtenue approuvée par le logiciel, il peut passer à l'étape suivante. Souvent la masse de principe actif ne permet pas de remplir la totalité des gélules nécessaire au traitement. Ainsi, la plupart du temps, un excipient est ajouté à la préparation. Le plus souvent il s'agit de lactose.

À l'aide d'une éprouvette contenant la masse de principe actif pesée précédemment, le préparateur complète avec la poudre de lactose jusqu'au volume souhaité. Le mélange est ensuite versé dans le mortier pour être homogénéisé.

Pour s'assurer que l'on ait un mélange bien homogène, le préparateur peut ajouter dans le mortier une pointe de spatule de rouge cochenille. Ainsi, quand la préparation sera bien homogène, elle aura une teinte rosée uniforme. À l'aide du mortier, le préparateur homogénéise donc la préparation (fig. 4).

Figure 4:Homogénéisation de la préparation (figure personnelle)

Une fois correctement homogénéisée, la préparation est répartie dans les gélules par arasage de la surface du gélulier (les parties inférieures des gélules sont placées dans le gélulier préalablement) (fig. 5).

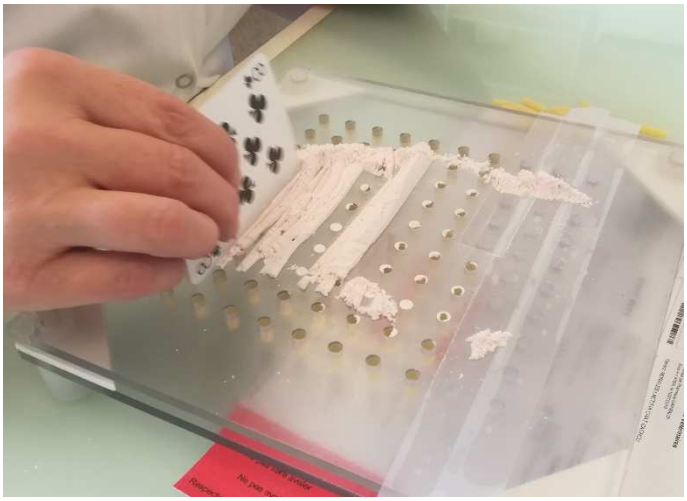


Figure 5: Remplissage des gélules (figure personnelle)

Les gélules remplies, le préparateur va fermer les gélules individuellement (fig. 6).

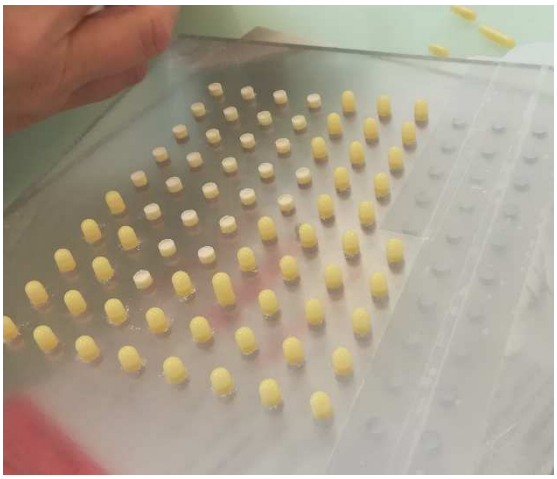


Figure 6: Fermeture des gélules (figure personnelle)

Pour finir, les gélules seront placées dans un conditionnement approprié, un flacon le plus souvent ambré. Pour assurer la traçabilité, le flacon sera étiqueté avec les mentions nécessaires (fig. 7).

Figure 7: Etiquetage du conditionnement (figure personnelle)

c) Les contrôles effectués lors de la réalisation

Les contrôles spécifiques présents lors de la réalisation de gélules sont les suivants. Dans un premier temps, ils sont présents dans les différentes étapes de contrôle du logiciel. En effet, si une étape n'est pas conforme, le préparateur ne peut pas passer à l'étape suivante comme par exemple un scan de la matière ne correspondant pas à celle faisant l'objet de la préparation ou encore une erreur de pesée.

Ensuite le contrôle spécifique pour les gélules est l'uniformité de masse. En effet, il est important que chaque gélule comprenne les mêmes masses de principe actif.

La méthode est décrite dans la Pharmacopée Européenne. Cette méthode consiste à peser individuellement 20 gélules. *La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué dans le tableau 2.9.5-1, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage.* En se référant à ce tableau l'écart limite en pourcentage de la masse moyenne pour des capsules, granulés non enrobés et poudres (en unidoses) de moins de 300 mg est de 10%.

Le préparateur réalise aussi un contrôle visuel des gélules pour exclure toute altération possible ayant eu lieu pendant la réalisation.

4) Exemple de réalisation d'une solution buvable par le vétérinaire

Concernant maintenant le cas d'un liquide, les solutions sont aussi nombreuses. Diverses manipulations peuvent conduire à l'obtention d'une solution (dans laquelle les matières premières sont totalement miscibles), d'une émulsion (dans laquelle les matières premières sont hydrophiles ou lipophiles) ou encore d'une suspension (les matières premières sont ici de fines particules solides mélangées à un véhicule liquide).

Pour les préparations simples comme la réalisation d'une solution buvable, le vétérinaire peut réaliser lui-même la préparation avec un minimum de matériel nécessaire.

a) Le matériel nécessaire

Pour la réalisation d'une solution buvable simple, l'équipement nécessaire est assez minimaliste :

- Une balance de précision avec un système permettant l'enregistrement des tickets de pesée
- Un agitateur pour homogénéiser la solution
- Une spatule
- De la verrerie de laboratoire
- Un flacon de conditionnement adapté
- Le registre de réalisation des préparations magistrales

b) La formulation

Dans notre cas, nous avons choisi de réaliser une solution à base de SyrSpend® SF. C'est un sirop blanc à transparent permettant de solubiliser un princeps dans une solution. Deux types de SyrSpend® SF existent, un avec un goût cerise (très apprécié des furets par exemple) et un autre neutre. Avec le SyrSpend® SF au goût neutre il est possible d'ajouter à la préparation un arôme (poulet ou foie de porc par exemple) pour rendre la préparation plus appétente. Une table de compatibilité est mise à disposition par le fabricant pour savoir si le principe actif choisi est bien miscible avec le SyrSpend® SF (13). La table de compatibilité du SyrSpend® SF est disponible en annexe n° 3. Il est de la responsabilité du préparateur de s'assurer des compatibilités en amont de la préparation.

Dans notre exemple, nous choisissons de réaliser une préparation de gabapentine pour chat dans une base de SyrSpend® SF neutre avec ajout d'arôme « poulet » pour faciliter la prise du médicament.

Pour obtenir un effet analgésique chez le chat, les auteurs recommandent une dose de 5 mg/kg BID. La table de compatibilité du SyrSpend® SF nous indique que les études de stabilité ont été réalisées pour la gabapentine pour une formulation à 50 mg/mL. A cette concentration la préparation est stable pendant 90 jours.

Ainsi, si l'on choisit un traitement de 10 jours, pour un chat de 5 kg, l'animal doit recevoir 25 mg de gabapentine deux fois par jour (soit 50 mg par jour). Donc en tout nous avons besoin de 500 mg de gabapentine dans 10 mL de SyrSpend® SF.

Pour l'ajout de l'arôme, il est possible de suivre les recommandations du fournisseur. Ainsi, pour la réalisation de la préparation à base de gabapentine, nous avons besoin :

- 500 mg de gabapentine (Fagron)
- 10 mL de SyrSpend® SF pH 4 liquide (Fagron)
- 10 mg d'arôme poulet (Fagron)

c) Les étapes de réalisation

Le choix de flacon peut être stratégique pour la conservation de la préparation. Différents flacons sont disponibles sur le marché. Dans notre cas, nous allons utiliser un flacon de 15 mL en verre ambré, afin de limiter les altérations dues à la lumière.

Un logiciel simple peut permettre aux vétérinaires d'avoir une traçabilité des préparations qu'ils ont réalisées. Cela est d'autant plus pratique que l'archivage des données via le logiciel peut faciliter la tenue du registre des préparation magistrales réalisées.

La première étape consiste à tarer le flacon vide. Ensuite, il faut mettre 500 mg de gabapentine dans le flacon. Pour la traçabilité de la préparation, il faut penser à imprimer le ticket de pesée à chaque pesée.

Ensuite on ajoute 10 mg d'arôme « poulet », puis les 10 mL de SyrSpend® SF pH 4. Une fois tous les produits ajoutés, il faut homogénéiser la préparation à l'aide d'un agitateur. La préparation ainsi terminée est fermée à l'aide d'un bouchon adapté.

d) Le conditionnement

Le choix du flaconnage doit permettre d'administrer le traitement à l'animal facilement mais aussi avec précision. Afin de permettre la traçabilité de la préparation, celui-ci doit être étiqueté clairement. Un prochain paragraphe détaillera les exigences nécessaires à cette étape.

Des flaconnages avec des bouchons spéciaux permettent de brancher une seringue doseuse au flacon afin d'avoir une meilleure précision dans le volume prélevé.

De nombreuses préparations comme celle-ci peuvent être réalisées par le vétérinaire avec un investissement financier moindre et un peu de temps. Cela permet de délivrer plus rapidement le médicament au propriétaire.

5) Les contrôles des préparations magistrales

Pour rappel, le pharmacien engage sa responsabilité professionnelle lors de la réalisation et de la délivrance d'une préparation magistrale, des contrôles sont donc primordiaux tout au long de la réalisation des préparations.

Le contrôle de la préparation terminée doit être réalisé dans la mesure du possible par une autre personne que celle ayant réalisée la préparation. Un échantillon de chaque lot de préparations terminées est conservé dans une échantillothèque (sauf exception justifiées et pour les préparations magistrales préparées pour un seul patient). Les contrôles dictés par les BPP sont entre autres les suivants :

- Des contrôles physico-chimiques pour les matières premières et pour les préparations terminées soumises à l'échantillothèque
- Des contrôles microbiologiques mentionnés par la pharmacopée pour les formes stériles et lorsque cela est nécessaire
- Des contrôles mentionnés par les monographies de la pharmacopée pour les différentes formes pharmaceutiques des préparations terminées
- Tout autre contrôle possible rendu nécessaire par le caractère de la préparation terminée, notamment la teneur en substance(s) active(s)
- Des contrôles sur le conditionnement et l'étiquetage de la préparation terminée

L'évaluation de la préparation terminée comporte donc un examen et une revue critique des documents de préparation, ainsi qu'une estimation concernant les déviations par rapport aux procédures écrites établies.

Les dates limites d'utilisation des préparations terminées sont fixées à la suite d'études bibliographiques et/ou d'essai de stabilité. À défaut de données sur le sujet, la date limite d'utilisation d'une préparation ne peut dépasser un mois. Cette limite peut être cependant réduite en fonction de la stabilité de la préparation.

6) L'étiquetage des préparations magistrales

L'étiquette des préparations magistrales et extemporanées vétérinaires doit comporter les mentions suivantes d'après l'Arrêté du 9 Juin 2004 relatif aux Bonnes Pratiques de Préparation extemporanée de médicaments vétérinaires :

- Le nom et l'adresse de la personne habilitée qui a réalisé la préparation
- Le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier
- Le temps d'attente s'il est nécessaire (même s'il est égal à zéro)
- La posologie et le mode d'emploi
- Toute précaution particulière d'utilisation de la préparation et de conservation si nécessaire
- La date limite d'utilisation
- La mention « à usage vétérinaire »
- Les mentions relatives à la réglementation des substances vénéneuses

Les principales informations devant être présentes sur l'étiquette sont légendées sur la figure 8.

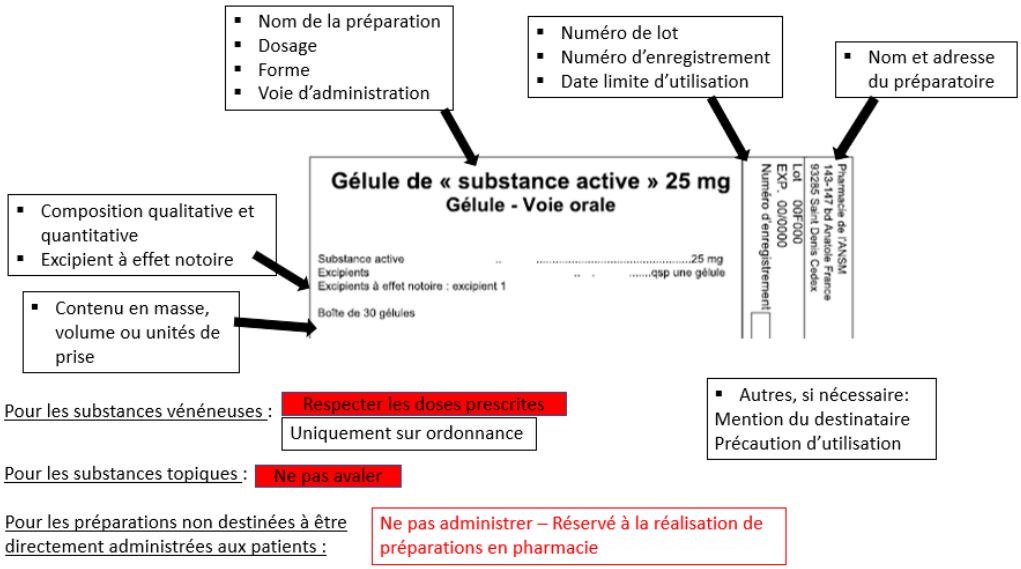


Figure 8: Description d'une étiquette (figure personnelle)

Un logigramme est disponible sur le site de l'ANSM et propose pour chaque type de galénique des modèles d'étiquette type. Le logigramme est disponible en annexe n°4.

Si la surface disponible de l'étiquette n'est pas suffisante pour dispenser toutes les informations nécessaires obligatoires, des indications écrites sur l'utilisation et la conservation de la préparation terminée peuvent accompagner le produit.

7) La libération de la préparation terminée

Le pharmacien désigné par l'officine dans laquelle la préparation a été réalisée est le seul apte à procéder à la libération (acceptation ou refus) des préparations terminées au vu des données enregistrées dans le dossier de lot de la préparation en question. Sa décision est formalisée par un compte rendu inclus dans le dossier de lot de la préparation.

Une fois libérées, les préparations terminées sont stockées dans des conditions conformes à la réglementation en vigueur et compatibles avec les spécifications de leur conservation en attendant d'être expédiées ou délivrées.

L'ensemble des dispensations de préparations terminées fait l'objet d'une transcription sur un livre-registre ou d'un enregistrement par tout système approprié (ordonnancier) conformément à la réglementation en vigueur (art. R 5125-45 et R. 5132-10 du CSP). Ces enregistrements chronologiques doivent comporter un numéro d'ordre chronologique, le nom de la préparation, la composition qualitative et quantitative complète de la préparation avec indication du numéro de lot de la préparation, le nombre d'unité délivrée, l'identification de la personne ayant réalisée la préparation, le nom et l'adresse du prescripteur, l'identification de l'animal et la date à laquelle la préparation a été délivrée.

8) L'expédition

Les préparations terminées et contrôlées sont ensuite destinées à être expédiée vers le donneur d'ordre qui délivrera la préparation au patient ou propriétaire de l'animal en médecine vétérinaire.

L'emballage de la préparation doit être conçu de telle sorte qu'il n'y ait pas d'altération possible de la préparation et doit permettre la manipulation du paquet en toute sécurité au cours de son acheminement. Si des conditions particulières de conservation (sensibilité à la lumière,

la chaleur ou au froid) sont requises pour la préparation, elles doivent être respectées lors du transport en usant de moyen permettant de les maintenir.

Le transporteur choisi par le préparatoire doit être habilité à transporter des produits pharmaceutiques. Il doit aussi être choisi pour sa rapidité d'expédition afin que le patient puisse commencer son traitement le plus tôt possible. Les préparatoires peuvent aussi utiliser les services des grossistes répartiteurs pour faire acheminer leur préparation, si la localisation géographique le permet.

Le propriétaire de l'animal peut aussi venir récupérer sa préparation magistrale auprès de l'officine qui l'a réalisée selon la proximité géographique ou encore directement chez son vétérinaire traitant si c'est ce dernier qui l'a réalisée.

9) Gestion des anomalies et des retours

En cas d'incident lors de la réalisation d'une préparation, la préparation peut être déclarée non conforme, par exemple dans le cas d'une contamination. Dans ce cas, cette préparation est détruite selon une procédure validée et écrite.

Une procédure doit être rédigée en cas de besoin de rappel de lots permettant ainsi le rapatriement des préparations concernées dans les meilleurs délais pour en assurer leurs destructions. La traçabilité est donc un paramètre à ne pas négliger.

Si les préparations délivrées sont à l'origine d'effets indésirables inattendus, le pharmacien se doit de rappeler les produits concernés et de remplir une déclaration d'effet indésirable qu'il adresse par la suite à un centre de pharmacovigilance.

IV- Les préparations magistrales vétérinaires, état des lieux

1) Situation actuelle en France

Afin d'évaluer le marché de la préparation magistrale vétérinaire en France, nous avons réalisé une enquête auprès des vétérinaires afin de comprendre quels sont leurs besoins et leur pratique. En parallèle, nous avons également questionné certains préparatoires affiliés à la Société des Officinaux sous-Traitants en Préparations (SOTP) afin d'évaluer la demande des vétérinaires en matière de préparations magistrales.

a) L'enquête destinée aux vétérinaires

Nous avons élaboré un questionnaire afin de voir comment se positionnent les vétérinaires vis-à-vis de la préparation magistrale (connaissance, utilisation, réalisation) mais aussi pour identifier les vides thérapeutiques présents dans la pharmacopée vétérinaire. Le questionnaire a été diffusé durant le premier semestre de 2019 via la newsletter de la *Semaine Vétérinaire*. La cible du questionnaire était les vétérinaires exerçant une activité canine. Nous avons recueilli 175 réponses complètes exploitables dont 82% correspondent à des vétérinaires exerçant dans une clinique vétérinaire. Le questionnaire est disponible en annexe n°5.

i- Les impasses thérapeutiques rencontrées par les vétérinaires

Soixante-douze pour cent des vétérinaires ont déjà été confrontés à une impasse thérapeutique rendant le traitement d'un animal de compagnie (carnivores domestiques) impossible (fig. 9).

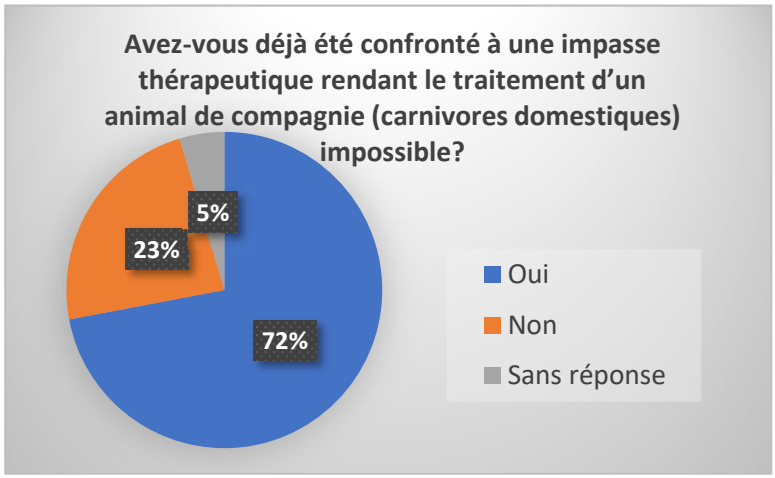


Figure 9: Pourcentage de vétérinaire confronté ou non à une impasse thérapeutique (figure personnelle)

Les raisons de ces impasses sont multiples mais parmi ces vétérinaires, 35% mettent en cause l'absence de préparations vétérinaires commerciales autorisées et adaptées à l'espèce (en dehors des problèmes de rupture fournisseur ou centrale) alors que 34% des réponses concernent les contraintes liées à la présentation des préparations disponibles rendant l'administration du médicament compliquée voire impossible (problème de coopération de l'animal, formulation inadaptée, inappétence …).

Enfin, 25% des vétérinaires ayant répondu à la question trouvent que le dosage du principe actif est inadapté. Concernant maintenant les réponses plus marginales, 7 vétérinaires ont répondu que le traitement était indisponible (réservé à l'usage hospitalier, non disponible en France ou bien plus commercialisé) ; deux ont répondu qu'il n'y avait pas de médicament existant, 2 autres ont évoqué des problèmes de contre-indication ou de traitement incompatible avec une pathologie sous-jacente et enfin deux ont parlé du coût élevé des traitements et une réponse a soulevé le problème du regroupement de plusieurs principes actifs dans une même spécialité vétérinaire (fig. 10).

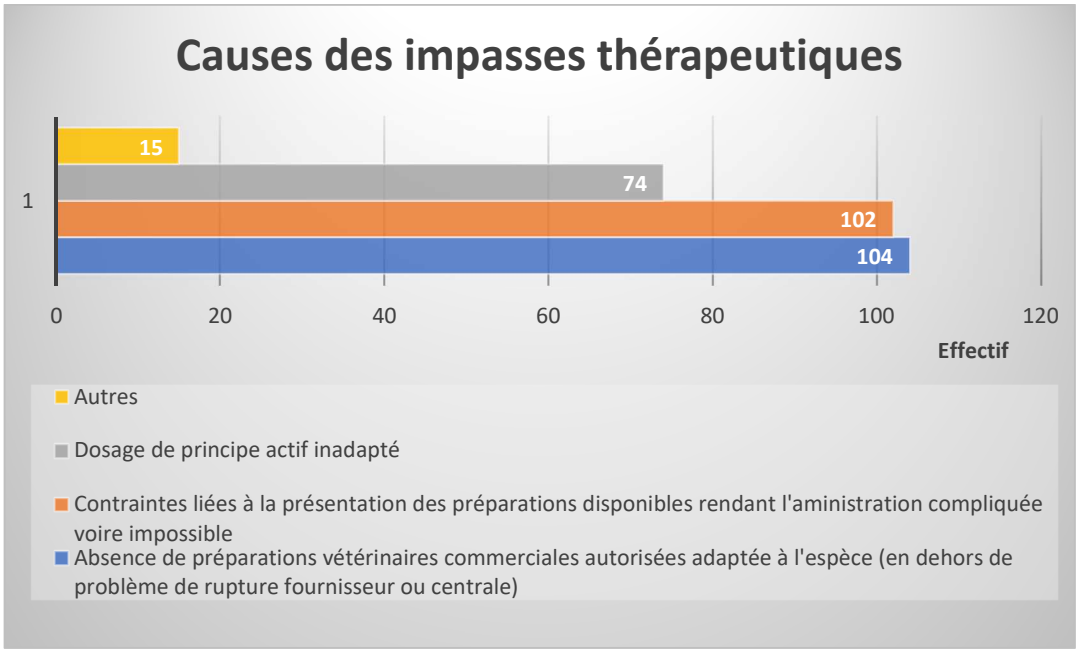


Figure 10: Causes des impasses thérapeutiques vétérinaires (figure personnelle)

La spécialité médicale qui semble la plus affectée par ce vide thérapeutique est la cancérologie. En effet, 65% des réponses placent cette spécialité en première position. La seconde spécialité la plus citée est la neurologie et les pathologies comportementales. Et enfin,

la troisième spécialité est l'ophtalmologie. Les autres spécialités ont été citées mais moins fréquemment. Les résultats sont présentés en annexe n°6.

Concernant les principes actifs les plus demandés, on retrouve en première position la gabapentine (citée 25 fois), ensuite le mot « antibiotique » est revenu 19 fois, puis l'oméprazole (cité 13 fois), ensuite le béthanéchol (12 fois) et la fluoxétine (citée 10 fois). Le reste des effectifs des autres principes actifs est présenté dans l'annexe n°7.

Face à ces situations complexes auxquelles le vétérinaire est confronté, nous avons ensuite voulu savoir comment il trouve des solutions. La plupart du temps les vétérinaires (66% d'entre eux), font des recherches (bibliographiques, discussion avec des collègues …), 52% étudient les possibilités chez les autres espèces ou en médecine humaine (47,43%). Cinquante-quatre pour cent des vétérinaires ayant répondu à la question semblent avoir recours aux préparations magistrales lors d'impasse thérapeutique. La question étant ouverte, 6 vétérinaires ont répondu qu'ils se tournent aussi vers la phytothérapie ou l'aromathérapie, en plus des autres possibilités de réponse qu'ils ont pu choisir (fig. 11).

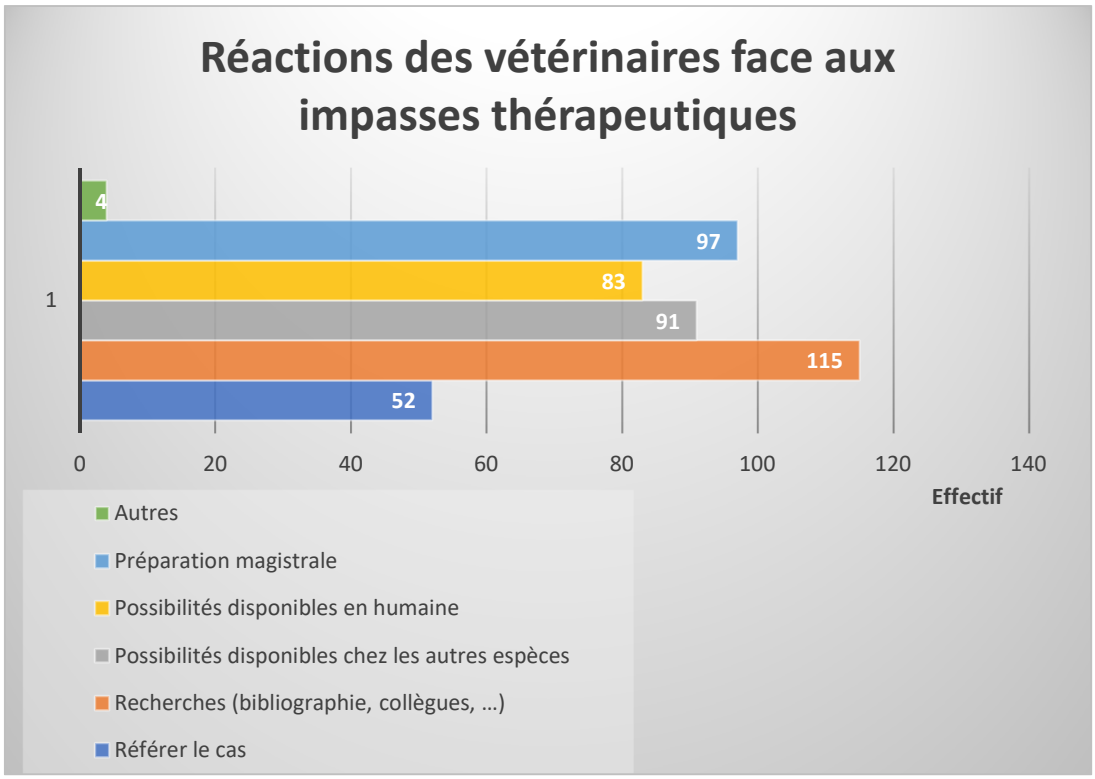


Figure 11: Réaction des vétérinaires face aux impasses thérapeutiques (figure personnelle)

ii- Les vétérinaires et la préparation magistrale

Trente-sept pour cent des vétérinaires interrogés n'ont jamais recours à la préparation magistrale ou très rarement (environ 2 fois par an). Ces vétérinaires justifient ce choix dans un premier temps car ils préfèrent recourir à des spécialités pharmaceutiques (23,5 %), ensuite par faute de temps pour leur réalisation ou parce que c'est trop compliqué (20%). Neuf pour cent des vétérinaires ayant répondu déclarent qu'ils ne choisissent pas cette prescription car le pharmacien refuse la réalisation. A noter que 4,6% des vétérinaires déclarent ne jamais avoir pensé à cette alternative (fig. 12).

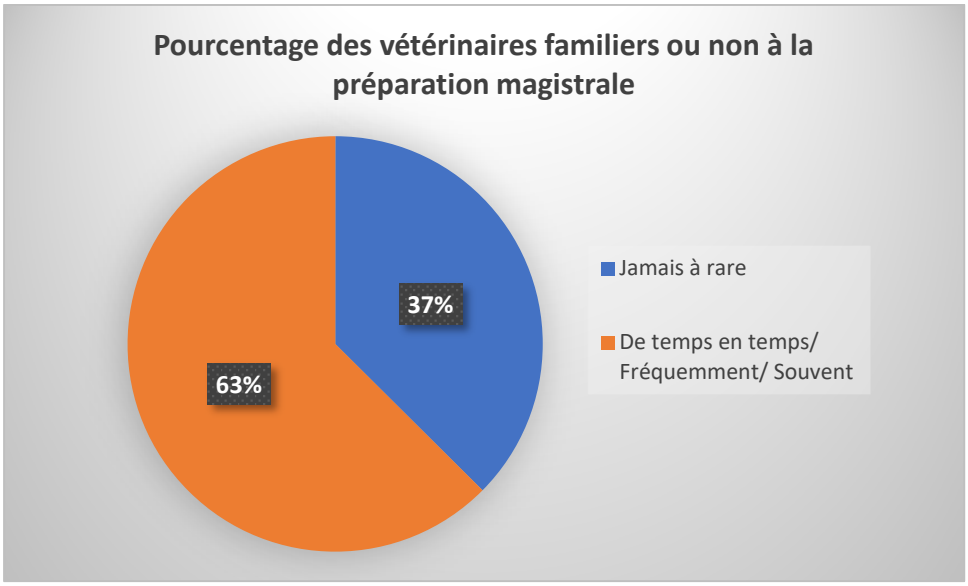


Figure 12: Pourcentage des vétérinaires familiers ou non à la préparation magistrale (figure personnelle)

Ensuite, pour les vétérinaires ayant fréquemment recours à la préparation magistrale, ces derniers prescrivent le plus souvent de simples reconditionnements pour un ajustement de posologie (72% des réponses) ou pour des préparations phytothérapeutiques (30%). L'élaboration de préparations magistrales plus complexes est plus rare (environ 10% des réponses).

Comme nous l'avons vu les vétérinaires peuvent réaliser eux-mêmes les préparations qu'ils prescrivent et 36% des vétérinaires ayant recours aux préparations magistrales les réalisent eux-mêmes. Pour les autres, 44% laissent cette tâche à l'officine de proximité et 30% font appel à un préparatoire spécialisé. 10% ont répondu qu'il laissait le propriétaire se débrouiller avec la prescription (fig. 13).

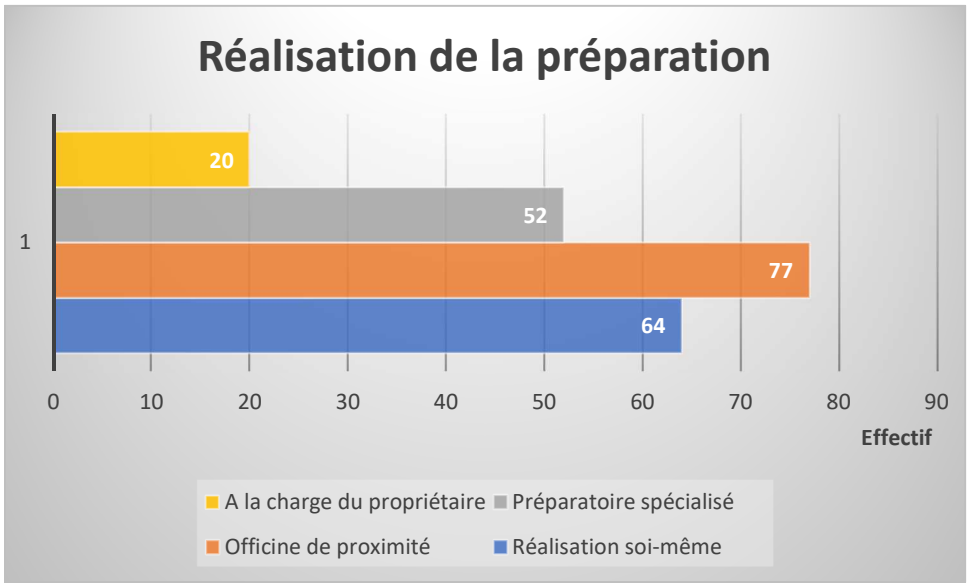


Figure 13: Habitude de réalisation des préparations magistrales (figure personnelle)

La majorité des vétérinaires a donc recours à la préparation magistrale et beaucoup semble les réaliser eux-mêmes. Pour les autres, le développement de cette alternative semble possible avec certainement plus d'informations. En effet, 76% des vétérinaires ayant répondu à la question se déclarent intéressés par des informations pratiques concernant les possibilités de réalisation de préparation magistrale (conditions de réalisation, modalités de prescriptions, responsabilités, risques …). Enfin 94% sont intéressés par une liste de préparations « validées » et réalisables.

b) Enquête auprès des préparatoires de la SOTP

Nous avons adressé une demande de diffusion d'une enquête à la SOTP afin qu'elle la transmette à ses adhérents (annexe n°8). Nous avons eu 4 réponses spontanées et démarché 10 préparatoires directement par téléphone. Trois grandes questions ont été posées : tout d'abord le pourcentage de préparations magistrales vétérinaire vis-à-vis de l'activité du préparatoire, les principes actifs et les formes galéniques les plus prescrits par les vétérinaires. Ensuite, nous leur avons demandé s'ils rencontraient des difficultés avec les prescriptions vétérinaires.

À ces résultats, s'ajoutent les données du préparatoire de l'École vétérinaire de Maison Alfort pour les années 2017 et 2018. En tout, nous avons donc pu exploiter 10 réponses.

i- Les demandes des vétérinaires

Les prescriptions vétérinaires représentent environ 5% des prescriptions reçues par les préparatoires. L'activité vétérinaire est donc faible mais bien présente.

Les principes actifs de cardiologie sont les plus demandés (atenolol, diltiazem, amlodipine et digoxine principalement). Les autres principes actifs les plus récurrents sont l'oméprazole, la gabapentine, les principaux anti-cancéreux (si le préparatoire est équipé), le béthanéchol, la fluoxétine, l'acide ursodésoxycholique, le trilostane, le phénobarbital et le bromure de potassium. Cela est donc concordant avec les résultats obtenus dans notre enquête auprès des vétérinaires.

ii- Les offres des préparatoires pour les vétérinaires

On observe un véritable intérêt des préparatoires pour l'activité vétérinaire. Certains proposent des adaptations afin de rendre l'administration des traitements plus simple pour les propriétaires comme l'ajout d'arôme dans les solutions ou encore l'utilisation de gélules aromatisées conçues spécialement pour le marché vétérinaire.

Concernant les limites ou difficultés que les pharmaciens rencontrent avec les prescriptions vétérinaires, les préparatoires rapportent l'impossibilité de réaliser des collyres ophtalmologiques. En effet, les équipements nécessaires à la réalisation des préparations stériles sont très onéreux et l'investissement ne serait pas rentable au vu du faible nombre de demande. Mis à part cela, les demandes des vétérinaires sont claires et ne demandent pas d'investigation supplémentaire.

2) La situation actuelle en dehors du territoire français

a) Aux États-Unis

Le marché de la préparation magistrale aux États-Unis semble plus développé qu'en Europe. En effet, les articles vétérinaires dans la revue spécialisée « International Journal of Pharmaceutical Compounding » ne sont pas rares. Un site internet est né de l'initiative de cette revue : « compoundingtoday.com ». Dans ce site, on trouve des rubriques spéciales vétérinaires. Il propose d'ailleurs une liste de préparation pour les animaux de compagnie (*https://compoundingtoday.com/SOP/SOPCat.cfm?lngSOPCatID=12*). Certains articles

portent sur l'encadrement juridique des préparations magistrales vétérinaires aux États-Unis. Les préparations extemporanées sont très courantes et les textes réglementaires sont régulièrement revus dans les différents états pour faciliter l'accessibilité des préparations extemporanées (14–16).

Une étude récente s'est penchée sur l'évaluation des préparations magistrales les plus fréquemment prescrites aux États-Unis en 2016. Les résultats obtenus proviennent de 1348 prescriptions de préparations extemporanées sur 10 000 prescriptions collectées entre 2014 et 2015 (17). Le marché des préparations extemporanées vétérinaires représente donc environ 13% de l'activité des préparatoires. Cette étude est assez exhaustive et nous permet d'avoir une vision de la situation outre Atlantique.

Les préparations les plus prescrites concernent des principes actifs agissant sur le système nerveux central (39%), il est ensuite question d'agents anti-infectieux (21%) puis des hormones (12%). Concernant les galéniques les plus couramment prescrites, ce sont des suspensions (47%) puis les solutions (28%). Concernant les gélules, elles ne représentent que 10% des prescriptions. Quatre-ving huit pour cent des galéniques sont destinées à une administration *per os*. Les trois préparations les plus prescrites en médecine vétérinaire aux États-Unis entre 2014 et 2015 sont le bromure de potassium en solution orale pour les chiens épileptiques, la solution de méthimazole pour traiter les chats hyperthyroïdiens puis les solutions de métronidazole, anti-infectieux à visée digestive (18). Ces résultats sont cohérents avec ceux obtenus dans une étude précédente plus ancienne ainsi qu'avec notre étude de terrain (19).

Aux États-Unis, les arômes proposés pour la réalisation de préparations magistrales sont nombreux. Ces parfums proposés sont le résultat d'études permettant de conclure à des affinités plus ou moins importantes pour des espèces. Des tableaux sont alors réalisés pour connaître les préférences de chacun (20). Les saveurs proposées vont des plus communes comme « foie », « poulet », « dinde », « poisson », « fromage » aux plus anecdotiques « tutti-frutti », « marshmallow », « caramel » ou encore « cheddar fondu ». De nombreux sites proposent une collection de différentes saveurs (21).

Ici encore le marché américain semble en avant-garde concernant les besoins des vétérinaires pour favoriser le traitement de nos animaux de compagnie.

b) Dans le reste de l'Europe

Peu de données sont disponibles sur la situation actuelle en Europe, cela laisse penser que les différentes situations dans les états membres de l'Union Européenne se ressemble beaucoup.

La formulation transdermique est utilisée en France au regard de ce qui est pratiqué aux États-Unis. Les études sur le passage de molécule au travers de la peau *ex vivo* et *in vivo* pour différents principes actifs ont été réalisées chez l'animal. Cette voie offre un réel avantage pour les animaux difficile à médicaliser, notamment les chats chez qui la prise de traitements *per os* peut s'avérer compliqué. Nous avons choisi dans la suite de ce travail d'évaluer la faisabilité de recourir à cette voie d'administration au travers d'une étude bibliographique et expérimentale chez le chat.

V- Études préliminaires à la réalisation d'une formulation transdermique

Les voies d'administration de principes actifs se limitent souvent aux voies parentérales ou orales, en thérapeutique vétérinaire. Cependant, les formulations transdermiques ne sont pas exclues. Elles présentent l'avantage de ne pas nécessiter une contention trop importante de l'animal pour lui administrer son traitement. Cette voie d'administration a été particulièrement développée par l'industrie pharmaceutique pour l'administration d'antiparasitaires. Aux États unis, elle présente d'autres applications thérapeutiques notamment pour l'administration de méthimazole.

Cette voie d'administration chez le chat représente une solution de remplacement de la voie orale pour des traitements de longue durée au cours desquels, le propriétaire rencontre souvent des difficultés à administrer le médicament, le chat ne prenant pas facilement ces traitements médicaux.

Afin de développer une formulation adaptée à l'espèce féline, nous avons réalisé une étude anatomique et histologique du pavillon auriculaire du chat. Nous présenterons ensuite l'intérêt de développer des formulations transdermiques à appliquer sur la face interne du pavillon auriculaire du chat.

1) Étude anatomique et histologique du pavillon auriculaire de chat

a) Généralité sur la peau et ses fonctions

La peau est l'organe le plus étendu. Elle recouvre la totalité du corps. Ses fonctions sont nombreuses et importantes pour l'homéostasie de l'organisme dans son ensemble. La structure de la peau varie en fonction de la région anatomique concernée. Chez le chat, elle est particulièrement fine en face interne du pavillon auriculaire et la densité des poils est plus faible que sur le reste du corps.

La peau a un rôle de barrière, physique, chimique et biologique (grâce aux lysozymes par exemple), un rôle dans la thermorégulation, dans la perception sensorielle, la production

des annexes comme les poils ou les glandes (sébacées ou sudorales), ainsi qu'un rôle dans l'immunité innée et acquise. La peau a aussi un rôle de stockage.

b) Morphologie du pavillon auriculaire de chat

Le pavillon auriculaire de l'oreille (ou auricule), dont le schéma est représenté à la figure n°14 est la partie visible de l'oreille. C'est une sorte de cornet semi-rigide et élastique, largement ouvert en direction rostro-latérale et mobilisé par de multiples muscles insérés sur sa base. L'auricule possède une charpente composée d'une mince lame de cartilage élastique percée de multiples petits orifices permettant le passage de vaisseaux. Chez le chat, l'auricule est toujours dressée, son entrée mesure environ 5 cm de haut sur 3 à 3,5 cm de large (22).

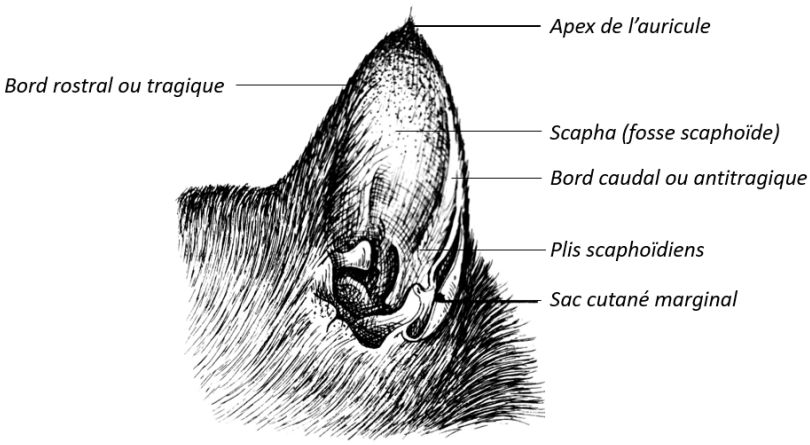


Figure 14: Pavillon auriculaire en vue latérale, d'après Barone

Chez le chat, la partie scaphoïde de l'auricule est toujours nettement excavée et l'apex est arrondi. Les poils, longs et forts sur le bord rostral, sont très courts, fins et rares dans presque toute la fosse scaphoïde. Le sac cutané marginal est en proportion bien plus grand que chez le chien. Le cartilage de l'auricule n'atteint pas l'extrémité de l'apex chez le chat, celle-ci est purement cutanée (22).

La vascularisation de l'auricule dépend de l'artère auriculaire caudale et, accessoirement, de l'artère auriculaire rostrale. Les veines accompagnent le trajet des artères. Le réseau lymphatique est drainé par les nœuds lymphatiques parotidiens et rétropharyngiens latéraux. Visuellement, la peau présente sur la face externe et celle sur la face interne de l'auricule de chat sont sensiblement différentes macroscopiquement. La face dorsale du pavillon est recouverte de poils courts contrairement à la face ventrale où les poils ne sont

presque pas visibles et en quantité moins importante. La peau de l'antitragus et du tragus est recouverte de poils longs et forts qui semblent protéger l'entrée du méat acoustique externe.

La peau du pavillon auriculaire de chat est plus fine et le poil moins dense. C'est aussi une zone très sensible où le chat apprécie se faire masser. La scapha de l'auricule du chat semble donc être une zone à privilégier pour l'application d'une formulation transdermique du fait aussi que l'animal ne peut se lécher.

2) Histologie du pavillon auriculaire de chat et spécificités associées

En vue de caractériser notre modèle, nous avons réalisé une étude histologique du pavillon auriculaire du chat.

a) Aspect général

Nous avons réalisé au laboratoire d'anatomopathologie de l'école vétérinaire de Lyon de coupes histologiques de pavillon auriculaire de chat afin de mieux appréhender l'histologie et la perméabilité de cet organe.

La figure n°15 montre des images d'une coupe parasagittale de pavillon auriculaire de chat. L'échelle étant la même sur les trois images, l'épaisseur de la coupe du pavillon auriculaire augmente de l'apex de l'auricule vers la base.

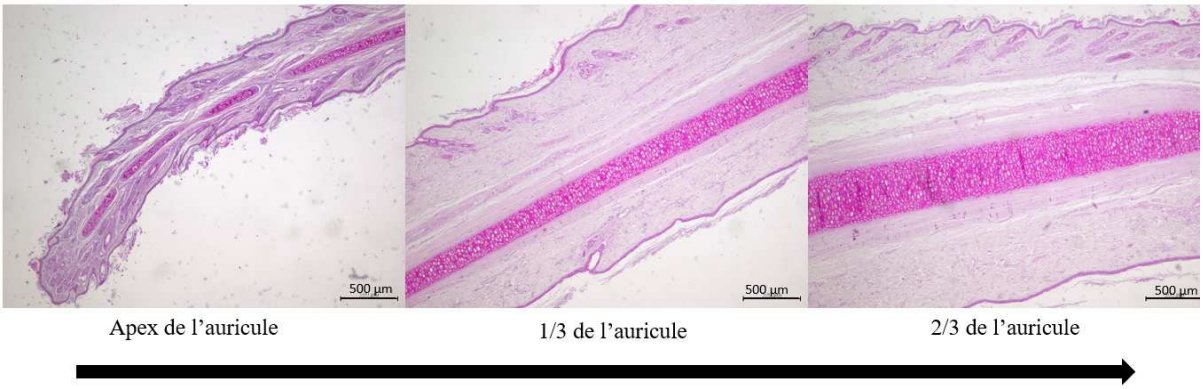


Figure 15: Coupes parasagittales de pavillon de l'apex à la base de l'auricule (figure personnelle)

La figure n°16 met en évidence la symétrie existant de part et d'autre du cartilage central de l'oreille. De chaque côté de ce cartilage se trouvent le derme profond, le derme superficiel, la jonction dermo-épidermique puis l'épiderme et la couche cornée desquamante. Une différence au niveau de la composition des deux dermes superficiels est mise en évidence. En effet, il y a plus de follicule pileux sur la face dorsale du pavillon auriculaire du chat.

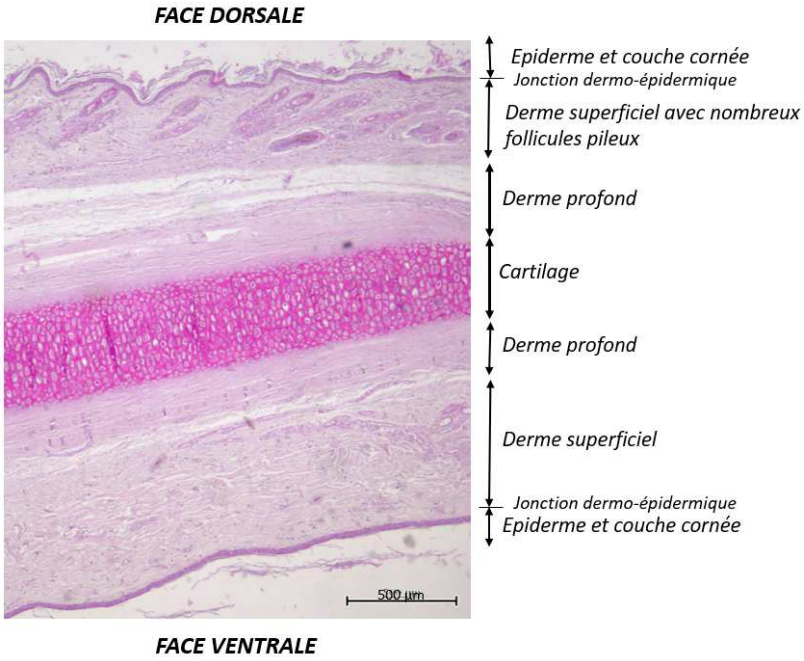


Figure 16: Différentes couches composant le tissu d'une coupe de pavillon auriculaire de chat (figure personnelle)

La figure n°17 représente l'histologie de l'apex du pavillon auriculaire. La densité en follicule pileux est plus importante, le cartilage est plus fin et discontinu. L'épaisseur totale de la pointe est aussi plus fine, une mesure via le logiciel ImageJ® donne une épaisseur moyenne de l'apex de 550 µm. Les différences entre les faces dorsales et ventrales s'estompent au niveau de l'apex.

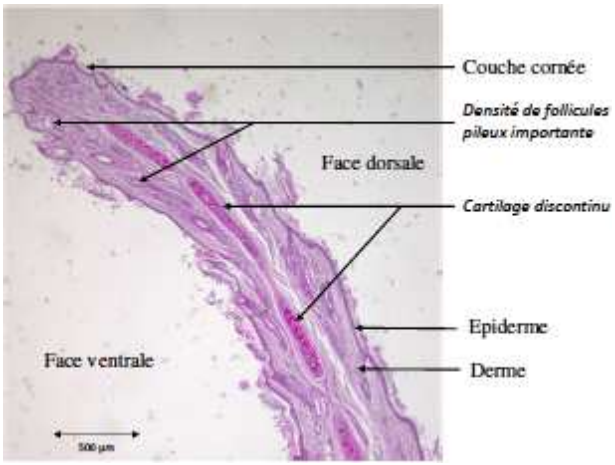


Figure 17: Caractéristiques histologiques de l'apex de l'auricule (figure personnelle)

b) La couche cornée et l'épiderme

i- La face ventrale du pavillon auriculaire (figure 18)

La couche cornée est constituée de cellules mortes qui se désolidarisent de la couche sous-jacente. Les cellules sont associées à une substance cérumineuse de composition principalement lipidique ne pouvant être visualisée au microscope. Cette substance est le résultat des sécrétions des glandes de la peau associées au cérumen produit par l'oreille profonde.

L'épiderme est constitué d'un épithélium pluristratifié pavimenteux kératinisant. Trois à quatre couches de kératinocytes se superposent. Il n'y a donc pas de particularité concernant l'épiderme. Son épaisseur est mesurée à différents endroits à l'aide du logiciel ImageJ® au deux tiers du pavillon auriculaire. L'épiderme a une épaisseur moyenne de 20,5 µm. Chez les carnivores domestiques, l'épaisseur moyenne de l'épiderme est de 100 à 150 µm ; par conséquent l'épiderme de la face interne du pavillon auriculaire du chat peut être considéré comme assez fin.

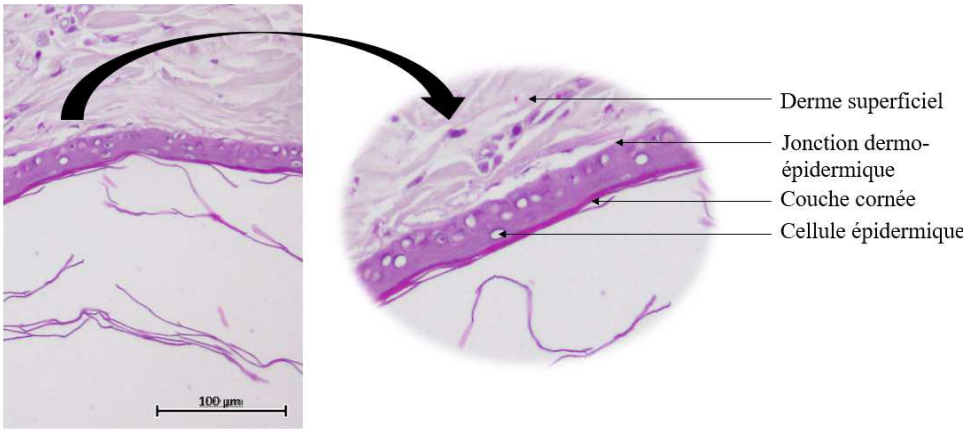


Figure 18: Couche cornée et épiderme, face ventrale (figure personnelle)

L'épiderme n'étant pas vascularisé, le principe actif doit traverser l'intégralité de l'épaisseur de l'épiderme pour atteindre les premiers capillaires situés sous la jonction dermo-épidermique.

ii- La face dorsale du pavillon auriculaire (figure 19)

L'histologie de cette face est sensiblement la même que celle de la face ventrale. La couche cornée desquamante est toujours présente mais avec moins de substance lipidique du

fait de l'éloignement anatomique du conduit auditif. L'épiderme se compose aussi d'un épithélium plustratifié pavimenteux de trois à quatre couches de kératinocytes. L'épaisseur moyenne de l'épiderme, mesurée aux deux tiers du pavillon auriculaire est de 14,77 µm.

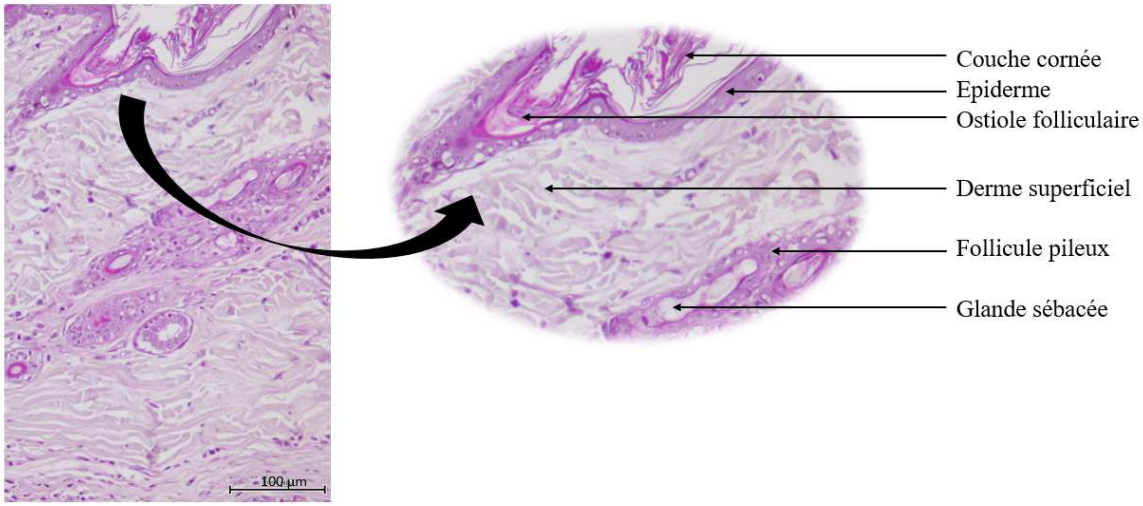


Figure 19: Couche cornée et épiderme, face dorsale (figure personnelle)

L'épiderme de la face dorsale du pavillon auriculaire de chat est fréquemment interrompu par des zones d'où sortent les follicules pileux. Ces pores sont les ostioles folliculaires. Les follicules pileux étant plus nombreux sur la face dorsale du pavillon auriculaire, l'épiderme est moins linéaire que sur la face ventrale car plus souvent interrompu par une invagination correspondant à un ostiole folliculaire.

c) La jonction dermo-épidermique

La jonction dermo-épidermique constitue la zone de contact de l'épiderme et du derme. Cette jonction se compose du pôle basal des kératinocytes et de la zone sous-basale du derme superficiel. Cette jonction est visible grâce à la réaction au PAS (Periodic Acid Schiff). Elle est la même pour les deux faces du pavillon auriculaire.

Cette région est complexe et assure différents rôles comme l'adhésion de l'épiderme sur au derme, l'apport et la régulation des échanges nutritifs entre l'épiderme non vascularisé et le derme. La jonction dermo-épidermique participe aussi à la différentiation des kératinocytes en orientant leur migration vers la surface de l'épiderme.

d) Le derme et ses annexes

i- Le derme de la face ventrale du pavillon (figure 20)

Le derme constitue la plus grande proportion de la peau, son épaisseur est de 1010 µm au niveau des deux tiers du pavillon de l'oreille.

Ce tissu se compose d'une matrice, principalement composée de protéoglycane, dans laquelle se trouvent des fibres de collagène, les fibroblastes, des cellules dendritiques et des cellules immunitaires circulantes. Les fibres de collagène sont orientées selon les 3 dimensions de l'espace, elles confèrent ainsi à la peau ses caractéristiques élastiques et de résistance à la traction et la compression. Deux zones se distinguent dans le derme, une profonde proche du cartilage central et une superficielle, plus éloignée du cartilage.

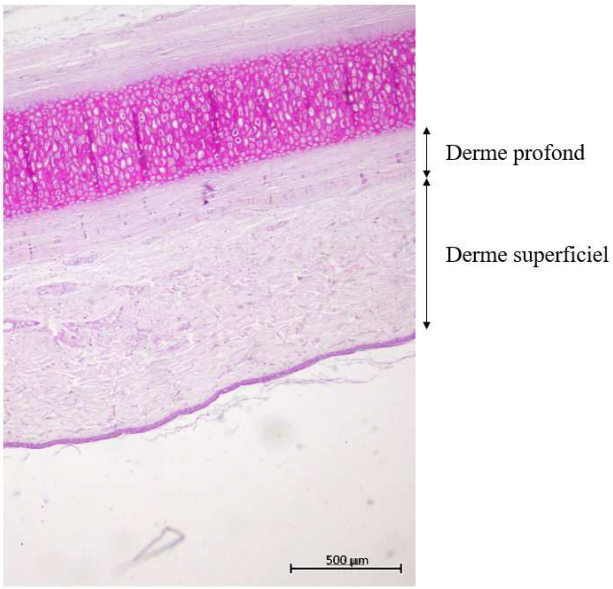


Figure 20: Derme, face ventrale (figure personnelle)

Dans le derme profond, la densité des fibres est plus importante et leur orientation est parallèle à l'axe du pavillon. Cela permet d'avoir une adhérence entre le cartilage (composé de fibre de collagène de type II) et le derme (composé principalement de fibre de collagène de type III).

Dans le derme superficiel, la densité des fibres est moindre. Cette zone a plus un rôle de résistance aux contraintes de compression, par exemple.

Sur la face ventrale des deux tiers du pavillon auriculaire, l'épaisseur du derme superficiel est d'environ 180 µm, celle du derme profond d'environ 800 µm. Le derme de la face ventrale est plus fin que celui de la face dorsale et il y a moins d'annexes folliculaires.

ii- Le derme de la face dorsale du pavillon (figure 21)

L'épaisseur du derme de la face dorsale du pavillon auriculaire est d'environ 1130 µm. Celle du derme superficiel est d'environ 520 µm et celle du derme profond de 610 µm. Par conséquent, l'épaisseur du derme de la partie dorsale est plus importante que celui de la face ventrale.

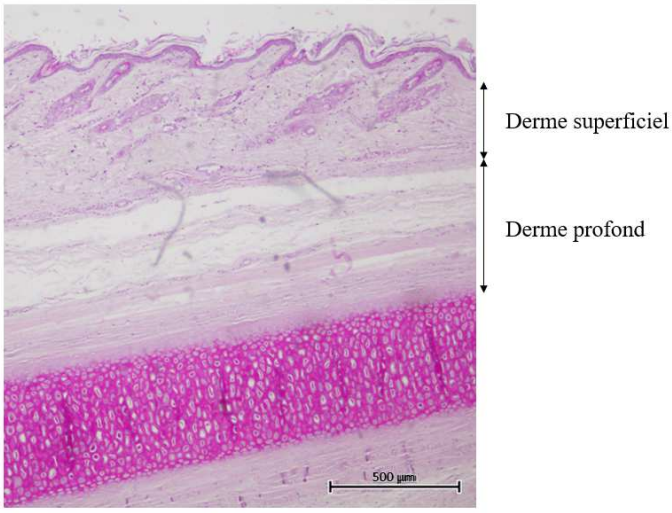


Figure 21: Derme, face dorsale (figure personnelle)

Comparé avec le derme de la face ventrale celui de la face dorsale contient plus d'annexe notamment de follicules pileux. Histologiquement, on retrouve ce que l'on voit macroscopiquement en regardant la face ventrale et dorsale du pavillon auriculaire du chat.

iii- Les structures dermiques

Le derme contient les follicules pileux, les annexes folliculaires, des glandes sébacées et des glandes sudoripares, des fibres nerveuses, des vaisseaux sanguins et des vaisseaux lymphatiques.

- <u>Les follicules pileux</u>

Les follicules pileux produisent et supportent le poil. Comme les autres follicules pileux du pelage des chats, les follicules pileux du pavillon auriculaire sont des follicules pileux composés. Différents éléments constituent un follicule pileux composé (fig. 22).

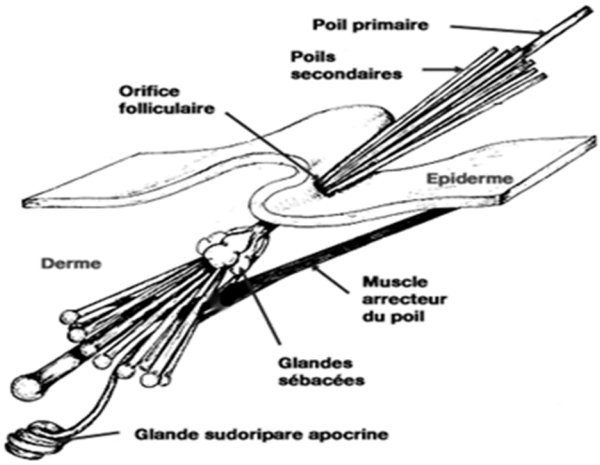


Figure 22: Structure anatomique d'une unité folliculaire, d'après www.dermavet.fr

Un follicule pileux comporte plusieurs bulbes pileux, un primaire et des secondaires, donnant chacun naissance à un poil, qui se rejoignent au niveau de l'isthme et d'un seul infandibulum. Ils débouchent ensuite à la surface de la peau par un unique ostiole folliculaire.

Les glandes sébacées et les glandes sudoripares sont associées au follicule pileux et déversent leur contenu dans la lumière infandibulaire. Les glandes sébacées sont des glandes lobulaires holocrine, composées de cellules remplies d'un mélange lipidique, appelé sébum, libéré, par la lyse des cellules. Les glandes sudoripares (ou sudorales) sont des glandes tubulaires simples.

Le muscle érecteur du poil, constitué de fibres musculaires lisses, est associé au follicule pileux, sa fonction première étant, comme son nom l'indique, de dresser le poil, il participe cependant aussi à la vidange des glandes sébacées. Cette action est permise par l'orientation des fibres musculaires par rapport à la surface de la peau, à la contraction du muscle l'unité folliculaire dans le derme va se verticaliser, entrainant en même temps une verticalisation des poils. En même temps, la glande sébacée se retrouve écrasée entre le follicule pileux, il y a alors expulsion du sébum vers l'ostiole folliculaire.

La figure 23 montre une unité folliculaire de la face ventrale du pavillon auriculaire de chat. Les éléments présentés ci-dessus sont retrouvés (23).

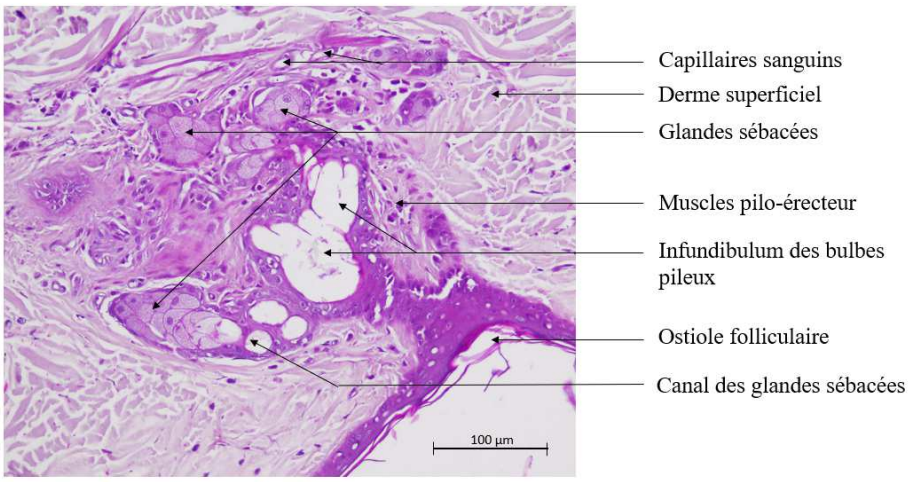


Figure 23: Histologie d'une unité folliculaire (figure personnelle)

- <u>Le réseau vasculaire</u>

L'immunomarquage des cellules endothéliales permet de mettre en évidence le réseau vasculaire d'un tissu. La figure 24 présente une photo au microscope des cellules endothéliales marquées, elles apparaissent alors en marron sur un fond blanc-bleu.

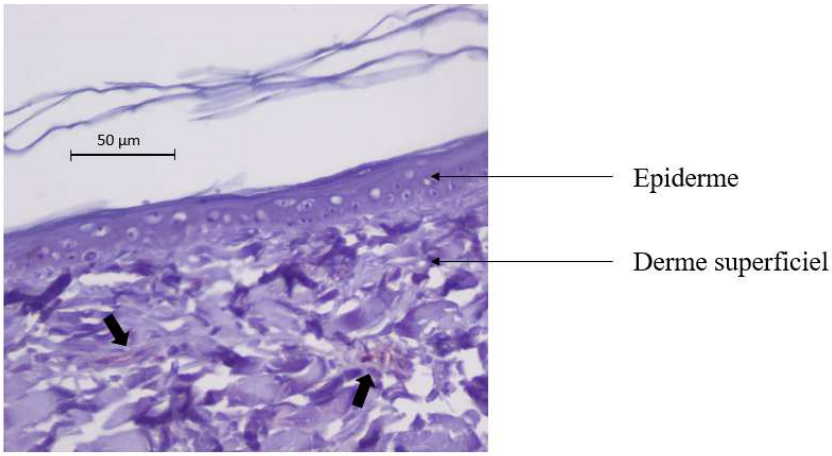


Figure 24: Immunomarquage des cellules endothéliales, mise en évidence par les flèches en gras (figure personnelle)

Le réseau vasculaire est principalement composé de capillaires. Il est organisé sous forme de plexus parallèles à la surface de la peau. L'épiderme n'est pas vascularisé. La circulation lymphatique suit un trajet semblable à celui de la circulation sanguine.

Au niveau du pavillon auriculaire, la densité des capillaires est importante, c'est la raison pour laquelle les oreilles rougissent facilement lorsqu'il y a vasodilatation locale ou que

des gouttelettes de sang accessibles sont facilement obtenues à cet endroit à cet endroit après une petite scarification.

Les coupes histologiques montrent que les premiers capillaires sont très proches de la surface, étant à environ un micromètre de la lame basale. Il n'est pas nécessaire de traverser la totalité du derme la totalité du derme pour avoir accès au réseau sanguin, les capillaires les plus proches de l'épiderme sont vers 20 à 25 µm. Des pelotons de capillaires sont remarquables en profondeur du derme.

- Les fibres nerveuses

Des fibres nerveuses sont présentes dans le derme. À l'examen histologique, leur structure caractéristique est facilement identifiable.

e) L'hypoderme

L'hypoderme, aussi appelé tissu sous-cutané, constitue la jonction entre la peau et les tissus sous-jacents. Dans le cas du pavillon auriculaire, le derme s'attache directement au cartilage sous-jacent.

3) Perméabilité de la peau, pénétration et perméation cutanée

a) L'absorption cutanée

Un des rôles majeurs de la peau est son rôle de barrière. En effet, l'adaptation à la vie terrestre des mammifères nécessite la présence d'un épiderme imperméable restreignant les échanges entre la peau et le milieu extérieur, limitant ainsi la perte en eau de l'organisme et l'entrée de substances exogènes. Cependant, cette membrane n'est pas totalement imperméable, des échanges sont possibles avec le milieu extérieur (24).

L'absorption cutanée traduit le passage d'une préparation du milieu extérieur dans le tissu vivant. Cela peut se limiter au *stratum corneum* uniquement.

L'absorption transcutanée, elle, correspond au passage de la préparation jusqu'au réseau sanguin après la traversée de l'épiderme. C'est cette absorption à laquelle s'intéresse les toxicologues et les pharmacologues (24).

L'absorption transcutanée se décompose en plusieurs étapes (fig. 25) qui sont une succession de distribution et de diffusion de la molécule princeps dans les différentes couches de la peau. La première étape est celle de la « pénétration ». Lors de cette étape, la molécule se sépare de son véhicule, forme un film à la surface de la peau et pénètre dans le *stratum corneum*. La seconde étape est la « perméation », la molécule d'intérêt diffuse dans les différentes couches de l'épiderme jusqu'à rejoindre le derme. Une fois dans le derme, la molécule est en contact avec le réseau capillaire. Il y a alors « résorption » de la molécule dans la circulation sanguine, c'est la dernière étape (25).

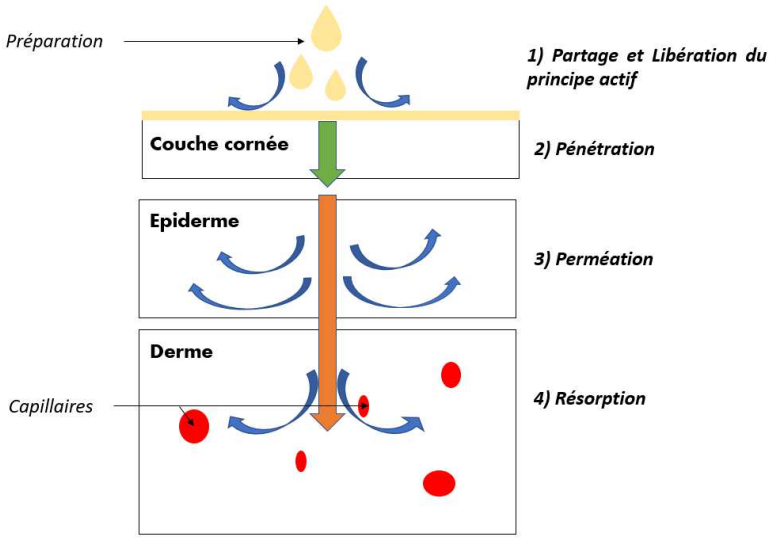


Figure 25: Les étapes de l'absorption transcutanée (figure personnelle)

i- Les différentes voies de pénétration

Le principe actif d'intérêt est déposé à la surface de la peau dans un véhicule (solvant, gel, formulation pâteuse ou patch). Il y a alors une libération du principe actif du véhicule. Un film hydro-lipidique de surface vient alors se superposer avec la substance lipidique. Le *stratum corneum*, qui recouvre la surface de l'épiderme, se compose d'une superposition de cornéocytes aplatis séparés par des lamelles lipidiques. Cette couche est comparable à un mur constitué de briques protéiques et hydrophiles dans un ciment lipidique (25).

C'est ce *stratum corneum* qui est le plus difficile à traverser pour la molécule d'intérêt. Il existe trois voies de pénétration à savoir une voie intercellulaire, une voie transcellulaire et une voie empruntant les follicules pileux et leurs annexes.

- La voie transcellulaire

Par cette voie, la molécule passe au travers des cornéocytes des différentes couches. C'est la voie qui est préférentiellement choisie par les molécules de petite taille amphiphiles. La molécule doit s'intégrer à la double couche de la membrane cellulaire pour traverser la cellule. La vitesse de pénétration par cette voie est lente. Pour faciliter le passage transcellulaire, des promoteurs d'absorption peuvent être utilisés pour hydrater les cornéocytes. C'est le cas par exemple de l'urée qui altère la structure de la kératine en l'hydratant. La mise en place d'un patch occlusif augmente également la perméabilité des cornéocytes (25) (26).

- La voie intercellulaire

Par cette voie, la molécule diffuse à travers les lipides intercellulaires entre les cornéocytes. Cette voie n'est pas la plus directe mais c'est cependant la plus rapide. C'est la voie préférentielle pour les molécules amphiphiles ou lipophiles, non chargées et de faible poids moléculaire. De plus, pour la plupart des molécules, le coefficient de diffusion dans le milieu intercellulaire est souvent important. Pour faciliter le passage par la voie intercellulaire, l'espace intercellulaire peut être dilaté avec l'utilisation de solvants ou des véhicules non polaires (25) (26).

- La voie utilisant les follicules pileux et leurs annexes

L'importance de cette voie dépend de la densité de follicules pileux de la peau. La préparation une fois dans le follicule pileux peut passer soit à travers la gaine épithéliale externe au niveau de l'infandibulum soit par la glande sébacée.

Par cette voie, la molécule lipophile se retrouve directement dans le derme, les follicules pileux prenant naissance dans des invaginations de l'épiderme au niveau du derme. La couche cornée dans l'infandibulum n'est pas très épaisse, ce qui facilite aussi le passage.

Les glandes sébacées peuvent capter les substances lipophiles migrantes et ainsi créer des réservoirs, empêchant la molécule d'intérêt de rejoindre la circulation sanguine (25).

Le passage par les glandes sudoripares, chez l'homme, est rare car le flux sudoral se fait vers l'extérieur et donc à contre-courant de la voie d'intérêt (26).

ii- La modélisation mathématique

La peau peut être considérée comme une membrane semi-perméable, la diffusion passive d'une substance répond à la loi de Fick :

$$J = K_p \times \Delta C = (K_m \times D \times \Delta C) / e$$

Avec J le µflux percutané en µg/cm²/h
K_p le coefficient de perméabilité en cm/h
K_m le coefficient de partage couche cornée/véhicule,
ΔC la différence de concentration de part et d'autre de la membrane,
D le coefficient de diffusion en cm²/s (qui dépend de la masse moléculaire de la substance traversante)
e l'épaisseur de la couche cornée en µm

La loi de Fick permet quelques déductions. En effet, plus la concentration est élevée en principe actif, meilleure sera la diffusion. Il faut donc essayer d'atteindre la saturation du principe actif dans le véhicule lors de la formulation de la préparation. La loi de Fick met également en évidence le rôle de l'épaisseur de la peau. Plus l'épaisseur à traverser par la molécule est grande plus le flux percutané sera faible.

La cinétique de l'absorption cutanée se décompose en trois phases. Lors de la première phase, le régime transitoire de diffusion, il y a un effet réservoir dans un premier temps suivi d'un passage de la substance jusqu'à la cible. Cette première phase reflète le temps de latence, T1 sur la figure n°26 ci-dessous, caractéristique lors du début du passage d'une formulation pendant lequel la couche cornée s'imprègne progressivement de la substance déposée à la surface de la peau.

Ce temps de latence dépend, principalement, du coefficient de diffusion. La seconde phase correspond au régime stationnaire de diffusion, il y a alors une linéarisation de la diffusion. Cela est dû au fait que la libération est proportionnelle au cours du temps.

La troisième phase est le régime transitoire de diffusion, cette dernière phase étant due à un épuisement du système. Le flux de diffusion va ralentir progressivement, la concentration dans le compartiment donneur n'est plus assez grande pour entrainer une diffusion passive (25).

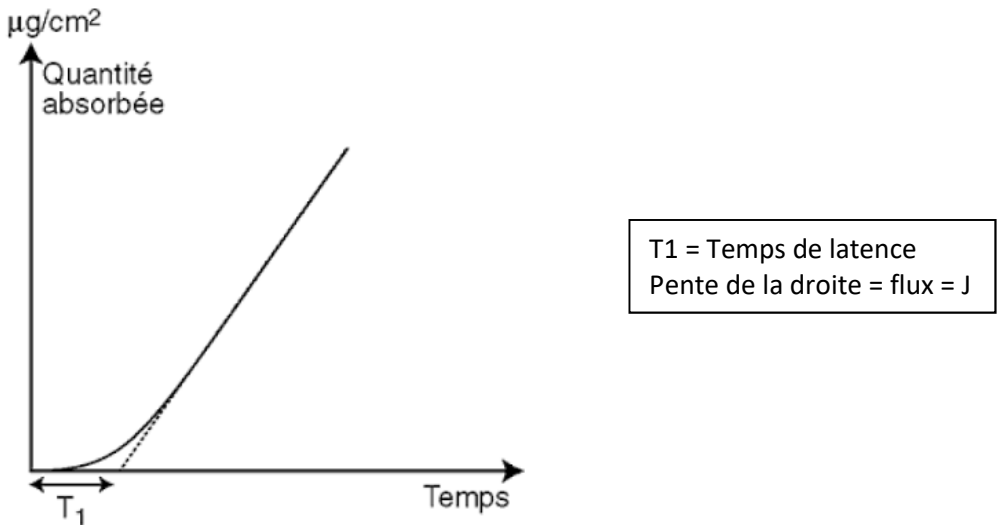


Figure 26: Cinétique de l'absorption cutanée, d'après « Mesuring the skin »

4) Les facteurs influençant l'absorption

a) Les facteurs physiologiques

La peau présente des particularités selon sa localisation anatomique. L'épaisseur de la peau de la face interne du pavillon auriculaire est particulièrement fine ce qui facilite le passage de la molécule, tout comme la vascularisation importante de cette zone. L'hyperhydratation cutanée facilite aussi la perméation rendant les cornéocytes plus perméables. Une variation des lipides de la couche cornée peut aussi influencer le passage d'une substance au travers de la peau, c'est le cas par exemple lors de carence en acide gras essentiels.

Une augmentation de la température cutanée facilite l'absorption de la substance. Elle entraine aussi une vasodilatation qui favorise la résorption de la molécule. La densité en poils de la zone peut aussi rendre le passage de la molécule plus aisé. L'intégrité de la peau joue aussi sur sa perméabilité. En effet, pour une peau lésée ou inflammée, le passage est facilité. Cependant, si les lésions entrainent un épaississement de la couche cornée de l'épiderme ou l'obstruction des follicules pileux, la pénétration de la molécule sera plus difficile.

b) Les modalités d'application

Certaines conditions d'application peuvent améliorer la perméation de la molécule. L'occlusion consiste à appliquer une membrane sur la zone d'application afin de l'isoler du milieu extérieur. Cela a pour but d'augmenter l'hydratation des cornéocytes qui deviennent plus

perméables et de maintenir une certaine température à la surface de la peau favorisant la pénétration de la molécule (27).

La méthode du stripping consiste à enlever les strates de la couche cornée à l'aide de ruban adhésif, ainsi lésé étant plus facile à traverser. La pénétration du principe actif est aussi favorisée par le massage lors de l'application et le lavage préalable de la zone d'application (28).

c) L'utilisation de promoteur d'absorption cutanée

L'utilisation d'une substance comme le diméthylsulfoxyde (DMSO) permet d'augmenter la solubilité ou la diffusion de la molécule dans le *stratum corneum*. Ces « accélérateurs » modifient localement la structure de la couche cornée facilitant le passage des molécules d'intérêt. C'est le cas, par exemple, des solvants organiques comme le méthanol, l'éther, l'acétone ou encore l'éthanol qui agissent sur les lipides des cellules. D'autres substances agissent sur la kératine comme l'acide salicylique, le propylène glycol ou l'urée (29). Elles ramollissent la kératine en l'hydratant rendant le passage du principe actif plus aisé. Désormais, ce sont les tensioactifs qui sont les plus utilisés.

d) Le choix de la formulation

Le passage transcutané étant un phénomène passif, les caractéristiques physico-chimiques de la molécule d'intérêt influencent le passage. La molécule candidate doit avoir un poids moléculaire inférieur à 500 Da, pour permettre la perméation. Elle ne doit pas, non plus, être totalement hydrophile ou totalement lipophile, son coefficient de partition octanol/eau doit être compris entre 10 et 1000. Le passage des molécules non-ionisées à travers la peau est favorisé. Cependant, il est possible de neutraliser les charges portées par la molécule pour faciliter son passage en jouant sur le pH de la formulation finale. Le nombre de groupements fonctionnels de la molécule influe aussi son passage à travers la peau, la raison la plus probable est la création de liaisons hydrogènes sur les groupements polaires des lipides intercellulaires (30). Les caractéristiques sont résumées dans le tableau I.

Tableau I: Caractéristiques physico-chimiques de la molécule candidate (figure personnelle)

Propriétés	Valeur
Solubilité dans l'eau	>1 mg/mL
Hydrophilie - Lipophilie	1<logP<3 Amphiphile
Masse moléculaire	<500 Da
Ionisation	Non ionisé
Point de fusion	<200°C

Le choix du véhicule est aussi important pour optimiser le passage transcutané d'une molécule ainsi que l'ajout dans la formulation d'un promoteur du passage transcutané.

La peau présente donc une certaine perméabilité malgré son rôle de barrière. Elle peut donc, être utilisée comme voie d'administration de traitements.

5) Les avantages et les inconvénients de la formulation transdermique

a) Les avantages

Les avantages d'une formulation transdermique sont nombreux. D'abord, l'administration est simple. Pour une forme liquide, il faut écarter les poils et appliquer le contenu liquide directement sur la peau à un endroit où l'animal ne peut se lécher (classiquement de la base du cou jusqu'entre les omoplates).

Concernant les préparations semi solides (crèmes, pommades, gels) la face interne du pavillon auriculaire représente une zone d'application idéale car sans poils et ne pouvant pas être léchée par l'animal. En annexe 9, une fiche destinée aux propriétaires est disponible pour leur expliquer comment appliquer la préparation.

Du point de vue pharmacocinétique, la libération du principe actif est continue dans la circulation générale. Cette voie d'administration permet de limiter le premier passage hépatique, les doses administrées peuvent donc être réduites et les effets secondaires limités. Cette voie d'administration permet, aussi, de limiter les désordres gastriques ou la dégradation du principe actif par les enzymes digestives. Les effets secondaires digestifs sont donc limités.

b) Les inconvénients

Un des premiers inconvénients concerne le manipulateur et son exposition au produit. En effet, si le principe actif peut passer à travers la peau de l'animal, il peut aussi passer à travers celle de celui qui l'applique. Des précautions d'emploi, simples, peuvent être mises en œuvre pour limiter cette exposition comme se laver les mains après l'application ou encore utiliser un doigtier en nitrile pour l'application d'une crème ou pommade.

D'autre part, les molécules candidates à la voie transdermique doivent répondre à un certain nombre de critères exposés dans le paragraphe suivant.

Enfin, des irritations ou des sensibilisations locales peuvent être observées après l'application.

6) Le choix de la molécule de principe actif

Toutes les molécules ne peuvent pas être candidates à une telle voie d'administration. Les molécules cytotoxiques (par exemple le chlorambucil), photo-sensibilisantes (doxycycline ou enrofloxacine) ou considérées comme irritantes (clopidogrel ou fluoxétine) présentent des propriétés ne permettant pas de les administrer par voie transdermique sans risque d'effet secondaire pour l'animal.

D'autres molécules, comme les corticoïdes, peuvent entrainer une atrophie du cartilage de l'oreille si le traitement est long. L'index thérapeutique des molécules doit aussi être pris en considération. En effet, pour les molécules, comme la digoxine ou la warfarine, ayant un index thérapeutique étroit, il ne faut pas envisager une application transdermique du fait des risques encourus en cas d'erreur de dosage. Plus l'index thérapeutique d'une molécule est étroit, plus le risque d'atteindre une certaine toxicité augmente surtout compte tenu des variations inter-individuelles d'absorption via la voie transdermique (31).

D'autres contraintes sont à prendre en compte comme la surface disponible du pavillon auriculaire du chat et la capacité maximale d'absorption de la peau par unité de surface, à savoir 10 mg de principe actif par cm^2 de peau. Ainsi, il a été déterminé que la dose à appliquer sur la peau de l'oreille du chat ne doit pas excéder 25 mg par application, il faut donc sélectionner une molécule efficace à basse concentration.

Si les effets du traitement doivent être rapides voire immédiats, la voie transdermique n'est pas à privilégier. L'utilisation des antibiotiques par voie transdermique n'est pas non plus souhaitée compte tenu du contexte actuel de l'antibiorésistance (31).

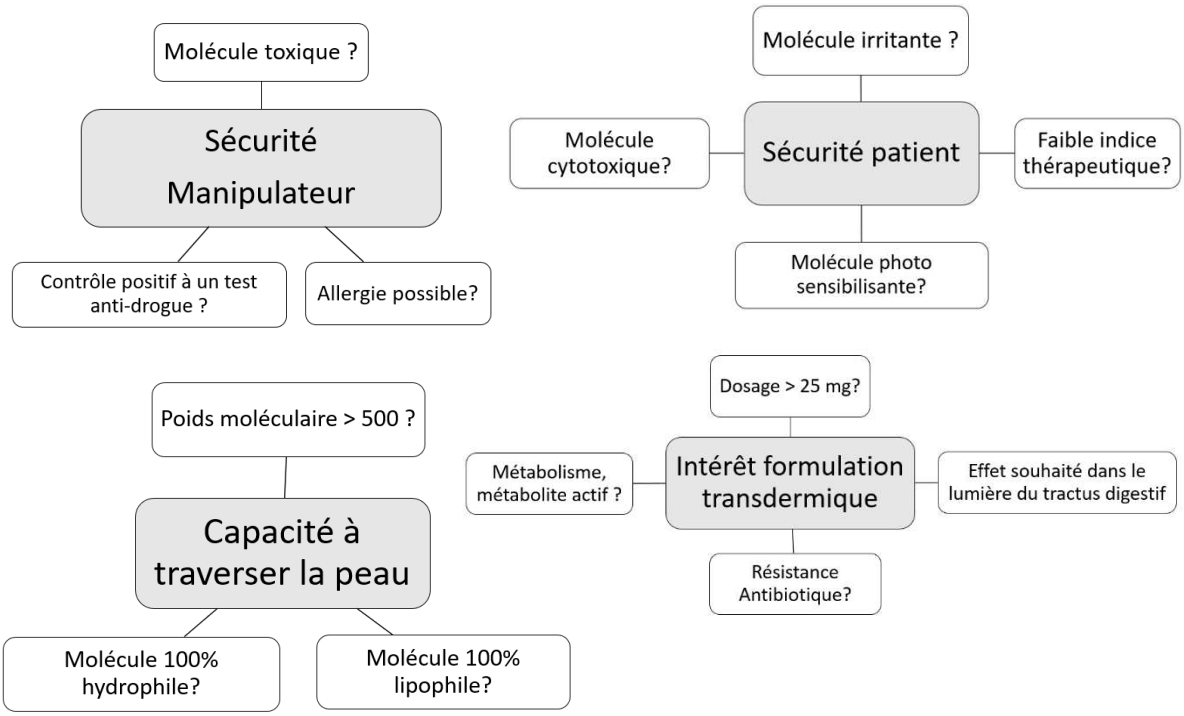


Figure 27: Table de détermination des facteurs à prendre en compte lors du choix d'une molécule (figure personnelle)

La table de détermination (fig.27) (31) reprend la liste des critères à prendre en compte afin de déterminer si la molécule est, une bonne candidate ou non à la voie transdermique.

7) Le choix du véhicule

Le véhicule, ou base transdermique, a pour but de transporter la molécule et de faciliter son passage à travers la peau.

La base transdermique est, le plus souvent, constitué d'une phase grasse. Cependant, certains excipients peuvent être de nature hydrophile, comme, par exemple, les gels. Les principaux composés lipidiques des véhicules sont des huiles végétales soit linoléiques, soit linoléniques, ou bien des tensioactifs toujours présents dans la formulation des émulsions (25).

Le véhicule sert souvent d'excipient à la formulation. Différentes stratégies existent pour faciliter la pénétration :

- La solubilisation du principe actif
- L'augmentation de l'hydratation de la peau par occlusion
- La modification du degré d'ionisation du principe actif
- L'augmentation de la capacité de pénétration du principe actif (via des promoteurs d'absorption : urée, DMSO, ..)

Lors de la réalisation de la formulation, il faut veiller à ce que le véhicule soit saturé en actif afin d'augmenter le gradient de concentration et de faciliter ainsi la diffusion. Pour que le passage transcutané soit optimisé, il faut associer un véhicule avec une molécule ayant une faible affinité pour ce véhicule, par exemple associer un véhicule hydrophile avec une molécule lipophile. Des études montrent que le choix du véhicule dépend de la molécule choisie et que ce choix influe sur la qualité de l'absorption transcutanée (32).

8) Le développement de la galénique en espèce féline

En médecine féline, de nombreux topiques existent. Un topique se défini comme un produit appliqué sur une surface, qui agit localement. Toutefois, il peut aussi agir de manière systémique. La plupart des topiques sont utilisés en dermatologie et ophtalmologie. Deux catégories de topiques se distinguent : les topiques à visée dermatologique et les topiques à visée cosmétologique.

De nombreuses formes galéniques adaptées à la peau sont disponibles actuellement sur le marché vétérinaire pour l'espèce féline. Que ce soit des colliers, des poudres, des shampooings, des solutions (lotions ou « spot-on »), des laits, des crèmes, des pommades, des gels ou bien des patchs transdermiques (patch de fentanyl). La plupart de ces produits sont des produits antiparasitaires, dermatologiques ou cosmétiques.

Aux Etats-Unis, l'utilisation de forme transdermique chez le chat semble s'être développée. De nombreux tutoriels réalisés par des vétérinaires, des propriétaires ou même des laboratoires sont disponible sur les sites d'hébergement de vidéos comme Youtube. Des articles dans des revues spécialisées dans les préparations magistrales (*International Journal of Pharmaceutical Compounding)* décrivent cette voie d'administration comme une voie d'avenir rassemblant les nombreuses études qui ont été faites, notamment sur le méthimazole aux Etats-Unis sous la forme transdermique.

Des dispositifs facilitant l'application existent sur le marché. La surface de la face interne du pavillon auriculaire est faible, il faut donc une petite quantité de crème à déposer sur l'oreille pour que l'absorption ne soit pas trop longue. Le Topi-CLICK® Micro™ est un stylo applicateur dispensant une dose de 0,05 mL de crème en un tour de clic (fig. 28).

Différents embouts sont aussi proposés pour faciliter l'administration. Cependant le stylo est imposant, une application au doigt est souvent plus simple.

Figure 28:Topi-CLICK® MicroTM, d'après www.totalpharmacysupply.com

L'application d'une préparation transdermique sur pavillon auriculaire du chat reste assez anecdotique en France. En s'inspirant de ce qui est réalisé aux Etats-Unis, le développement de telle formulation en France semble intéressant.

Compte tenu de cette analyse bibliographique, nous avons choisi de réaliser une étude expérimentale concernant le passage transdermique du tramadol chez le chat.

PARTIE II : RÉALISATION D'UNE ÉTUDE SUR LA PERMÉABILITÉ DE LA PEAU DU PAVILLON AURICULAIRE DE CHAT VIS-À-VIS D'UNE PRÉPARATION TRANSDERMIQUE À BASE DE TRAMADOL

I- Contexte de l'étude

Depuis février 2015, le statut légal de l'animal a changé en France, il est désormais considéré comme un être voué de sensibilité (art. 515-14 du Code civil). La société est plus sensible à la douleur ressentie par l'animal. La gestion de cette dernière est devenue un impératif aussi bien moral qu'éthique malgré les difficultés quant à l'objectivation des signaux douloureux émis par les animaux. En médecine vétérinaire, la gestion pharmacologique de la douleur est réalisée par la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS) ou de morphiniques pour les douleurs plus intenses. Récemment, la mise sur le marché de spécialités à base de tramadol permet de traiter les douleurs modérées par voie orale et injectable chez le chien et uniquement par voie injectable chez le chat.

Le tramadol est un analgésique central agoniste des récepteurs μ-opioïdes. Il possède également une action inhibitrice de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, ainsi qu'une action antagoniste sur les récepteurs muscariniques (33). Il existe des variations inter espèce concernant la pharmacocinétique du tramadol. Cette différence est notable entre les chats et les chiens, ce qui confère au tramadol une meilleure efficacité chez le chat vis-à-vis du chien. La demi-vie du tramadol est en effet plus longue chez le chat que le chien (33). Différentes études menées chez le chat montrent une efficacité dose dépendante du tramadol (34,35).

La voie transdermique représente une voie d'administration intéressante et une bonne alternative à la voie intraveineuse ou orale. Elle est non invasive et conserve malgré tout une biodisponibilité satisfaisante tout en évitant le métabolisme hépatique de la molécule.

Le passage transdermique du tramadol au travers de la peau de la surface interne du pavillon auriculaire de chat a déjà fait l'objet d'une étude (36). Les résultats attestent de l'existence d'un passage transdermique en utilisant du Lipoderm® non commercialisé en France.

Les objectifs de notre étude *ex vivo* sont de deux ordres. Le premier est la mise au point du modèle expérimental et le second l'identification de facteurs influençant le passage transdermique du tramadol.

II- Matériels et méthode

1) Animaux

Douze chats européens adultes (2 femelles stérilisées, 5 mâles entiers et 3 femelles non stérilisées) et 5 lapins de 16 semaines (New Zealand White) sont inclus dans notre étude. Les pavillons auriculaires sont prélevés par nos soins dans les 12 heures suivant l'euthanasie des animaux. Les raisons de la décision d'euthanasie sont indépendantes de notre étude. Le comité d'éthique de Vetagro-sup n°18 a approuvé ce protocole (numéro d'approbation : 1921).

2) Produits chimiques

Le Pentravan® est fourni par Fagron (Thiais, France), le tramadol provient de Safic Alcan Innovative Solution (Puteaux, France) et le Lipoderm® de PCCA (Texas, USA). Les produits utilisés pour la chromatographie en phase liquide haute performance (HPLC) proviennent de VWR international (Strasbourg, France).

3) Formulation

Le tramadol est incorporé dans chacune des deux bases à raison de 100 mg de tramadol pour 1 g de base transdermique. Les préparations sont ensuite homogénéisées et conditionnées dans des seringues de 1mL.

4) Préparation de la peau

La surface de la peau à l'intérieur du pavillon auriculaire est nettoyée avec des lingettes de Douxo Care Pads® (CEVA, Libourne, France). La peau de la surface interne du pavillon auriculaire est séparée du cartilage central par dissection. Des disques de cette peau mesurant

approximativement 1cm de diamètre sont découpés et disposés sur un adaptateur de la cellule D-skin® (Proviskin, Besançon, France) avec le *stratum corneum* vers le haut (fig.29).

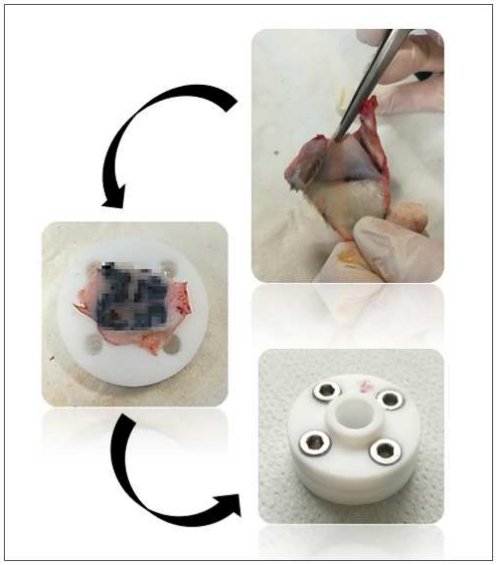


Figure 29: Etape de réalisation des explants de peau (figure personnelle)

Le D-skin® est un dispositif particulier associant six cellules de diffusion de Franz. Les explants de peau fixés sur les supports sont soit immédiatement utilisés soit congelés à -20°C jusqu'à leur utilisation.

5) Évaluation du passage transdermique

La surface de peau utilisable pour le dépôt de la préparation est de 0,5 cm². Le compartiment receveur contenant 7,5 mL de Hank's Balanced Salt Solution (Hyclone HBSS (1X)) (GE Healthcare, South Logan, Utah, USA). Le choix de cette solution est en accord avec les recommandations de l'OCDE n°428. En effet la solution utilisée ne doit pas dégrader la peau, ni interférer lors de l'analyse par chromatographie liquide haute performance (HPLC). Enfin, la concentration de la substance d'intérêt à analyser doit être inférieure à dix fois sa limite de solubilité dans le liquide receveur. Cette solution est agitée grâce à un barreau aimanté et maintenue à une température constante à l'aide d'un bain marie circulant à 37°C. Cela permet d'obtenir une température d'environ 32°C à la surface de la peau.

Le compartiment donneur est ouvert et soumis aux conditions de l'air ambiant environnant (afin d'être au plus proche des conditions réelles d'application). La figure 30 illustre le principe d'une cellule de diffusion de Franz.

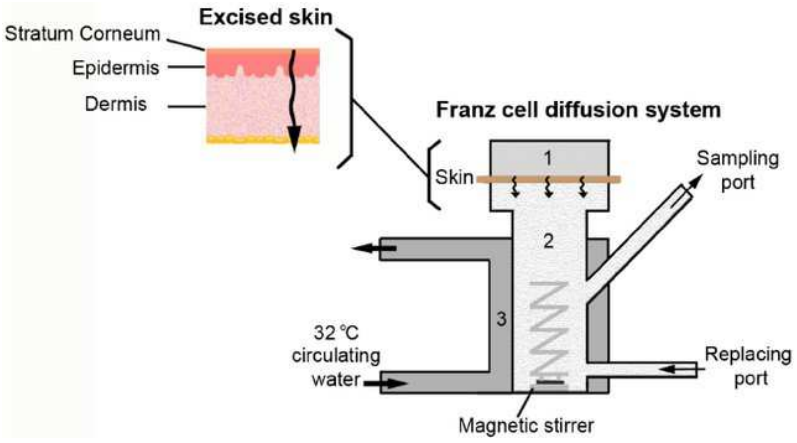


Figure 30: Principe de fonctionnement de la cellule de diffusion de Franz, d'après Kyung Won et al.

La préparation à base de tramadol est déposée (0,05mL) uniformément sur le *stratum corneum* de la peau dans le compartiment donneur. La quantité de préparation déposée à la surface de la peau est déterminée en accord avec l'OCDE n°428 (à savoir qu'elle ne doit pas excéder 10 mg par cm² de peau).

Des prélèvements de 200 µL à intervalle de temps régulier sont réalisés pendant 24 heures dans le compartiment receveur. Chaque volume prélevé est remplacé par de la solution tampon.

6) Étude histologique

Des coupes sagittales des pavillons auriculaires de chat et de lapin sont réalisées afin d'étudier les particularités histologiques de la peau à cette localisation anatomique pour les 2 espèces. Une attention particulière est portée à l'épaisseur et à l'architecture des différentes couches de la peau. Les pièces sont fixées dans du formol 4% puis incorporées dans des blocs de paraffine. Des sections de 3 µm sont réalisées et ensuite colorées avec de l'hématoxyline et de l'éosine. La face ventrale et dorsale de la peau sont analysées mais seuls les résultats que de la partie ventrale (zone d'application de la préparation) sont présentés.

7) Méthode analytique

La cinétique du tramadol ayant passé au travers de l'explant est déterminée par dosage HPLC des différents prélèvements comme précédemment décrit (36).

L'HPLC (Agilent 1260 affinity II) est couplée à un détecteur à barrette d'iode avec des longueurs d'ondes allant de 210 à 400 nm (Agilent technologies, les Ulis, France).

La chromatographie a été réalisée avec une boucle d'injection de 50µL sur une colonne Waters NovaPack C18 (4µm, 75x3,9 mm) à 45°C en utilisant une longueur d'onde de détection de 230nm. La phase mobile se compose d'un tampon formate d'ammonium à 10mM ajusté à un pH de 9,5 avec de l'hydroxyde d'ammonium à 25% (A) et de méthanol (B). Le débit de dilution utilisé est de 0,8 mL/min, le tramadol est élué selon le programme d'élution suivant : 30% de B en isocratique de 0 à 0,2 min, un gradient linéaire de 30 à 70% de B de 0,2 à 2 min et 70% de B en isocratique de 2 à 4 min.

8) Analyse des résultats

La quantité de tramadol présente dans le compartiment receveur pour chacune des peaux testées est calculée grâce à la formule suivante :

$$X = \frac{Séch \text{ x } Cref \text{ x V}}{Sref}$$

Avec X la quantité de tramadol (en µg), $S_{éch}$ l'aire sous la courbe pour l'échantillon, C_{ref} la concentration pour le standard de référence (50 ppm= 50 µg/mL), V le volume du compartiment receveur (7,5 mL) et S_{ref} la moyenne des aires sous la courbe pour le standard de référence à 50 ppm.

Un facteur de correction F est appliqué à la formule précédente pour tenir compte de l'effet de dilution lors de chaque prélèvement. Ce facteur de correction correspond au ratio du volume du compartiment receveur après chaque prélèvement sur le volume total de ce compartiment.

$$F = \frac{7,3}{7,5}$$

En appliquant ce facteur de dilution on obtient la quantité de tramadol corrigée X_f avec la formule suivante :

$$X_f = X \times (F)^{i}$$

Avec X_f la quantité corrigée de tramadol (en µg), X la quantité de tramadol avant l'application du facteur de correction, F le facteur de correction et i le nombre d'échantillon réalisé après la première détection du passage de tramadol dans le compartiment receveur par l'HPLC ($i \in N$).

Le flux de tramadol passant à travers la peau est donné par la formule suivante :

$$J = \frac{Xf}{A \times T}$$

Avec *J* le flux (en µg/cm²/h), X_f la quantité de tramadol corrigée (en µg), *A* la surface disponible de peau (0,5 cm²) et *T* la durée écoulée depuis le début de l'expérience (en heure).

9) Analyse statistique

Nous avons comparé les coefficients directeurs des courbes de tendance linéaire du flux sur les 9 premières heures de chaque cinétique en utilisant un test non paramétrique (Wilcoxon-Mann-Whitney). L'analyse statistique est réalisée avec le logiciel XLSTAT® (Addinsoft).

III- Résultats

1) Facteur congélation de la peau

En comparant les cinétiques du tramadol sur peaux congelées ou non, l'analyse statistique montre une absence de différence significative (p-value >0,05). La congélation sur une courte durée ne semble donc pas modifier la perméabilité de la peau que ce soit chez le chat ou chez le lapin.

2) Facteur espèce

Les moyennes des quantités cumulées de tramadol se retrouvant dans le compartiment receveur pour les deux espèces sont représentées à la figure 31. Il semble exister une différence significative entre le passage transdermique du tramadol formulé dans le Pentravan® chez le

chat et le lapin. Cette hypothèse est confirmée par la comparaison des pentes des cinétiques du passage transdermique du tramadol qui montre une différence significative entre les deux espèces (p-value < 0,05).

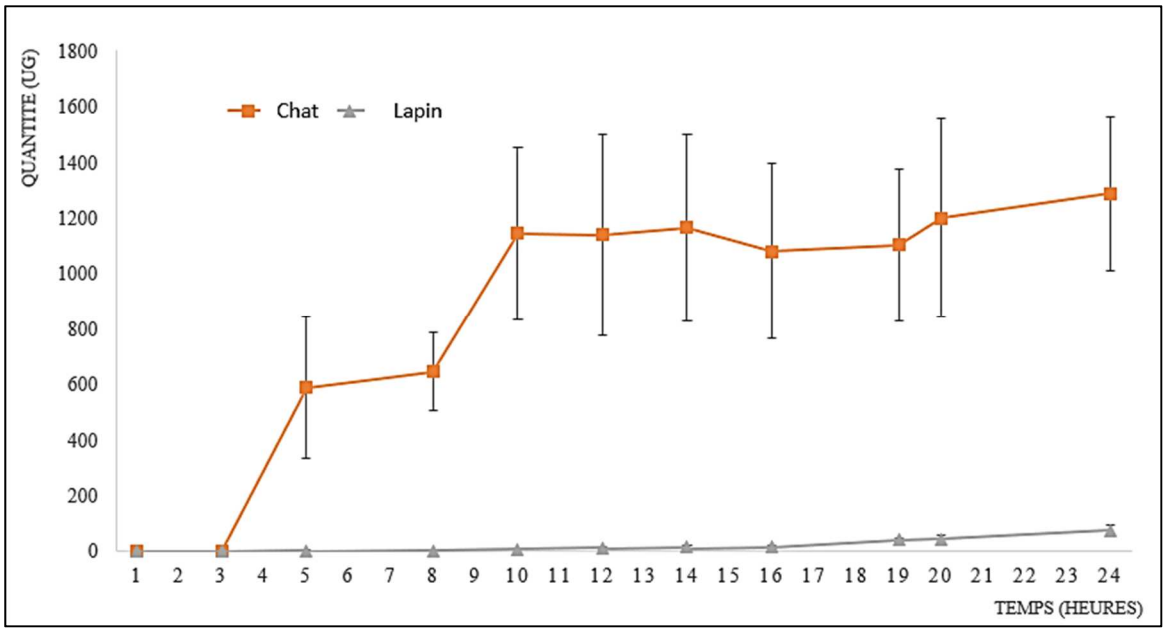


Figure 31: Cinétique de la pénétration de tramadol pour le chat et le lapin, exprimée en quantité de tramadol passant à travers la peau par unité de temps. Chaque point représente la moyenne 9 explants, les barres d'erreur représentent l'erreur standard (figure personnelle)

L'étude histologique nous permet de comparer l'épaisseur des différentes couches de la peau de la surface interne des pavillons auriculaire de chat et de lapin. Les résultats sont présentés dans la figure 32 et le tableau II. Les différentes couches sont plus épaisses chez le chat que chez le lapin à l'exception de l'épiderme qui est sensiblement identique pour les 2 espèces.

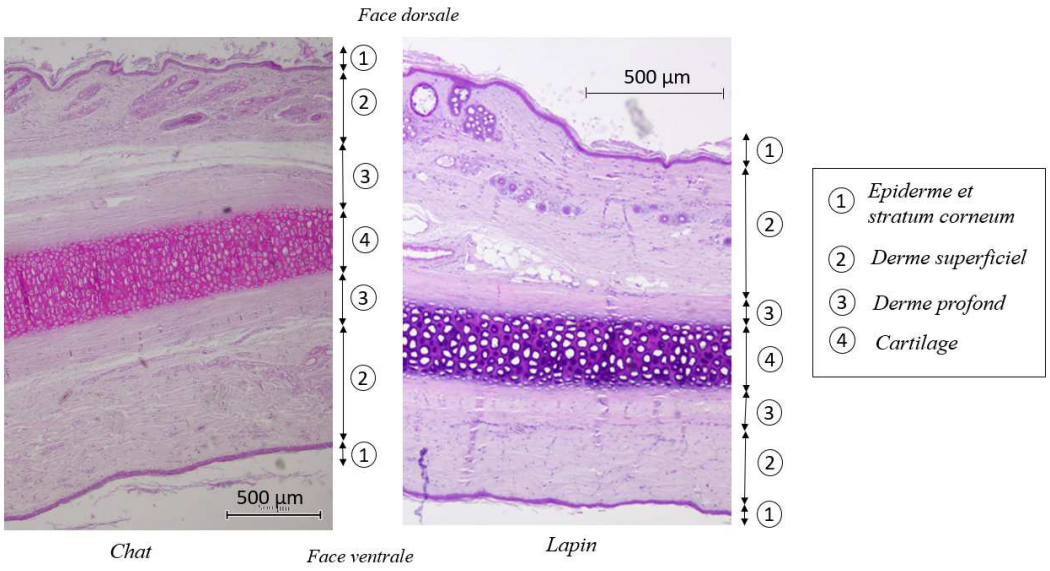


Figure 32: Comparaison de l'histologie de la peau pour le chat (à gauche) et le lapin (à droite) (figure personnelle)

Tableau II: Epaisseur des différentes couches de la peau chez le chat et le lapin (figure personnelle)

	Epiderme	**Derme superficiel**	**Derme profond**
Chat	20 µm	790 µm	190 µm
Lapin	18,5 µm	375 µm	90 µm

3) Facteur base transdermique

Il n'y a pas non plus de différence significative entre l'utilisation des 2 bases transdermiques utilisées (Pentravan® et Lipoderm®) dans la formulation de la préparation de tramadol à la même concentration (p-value <0,05). Sur la figure 33, on remarque que les barres des 2 courbes se recoupent.

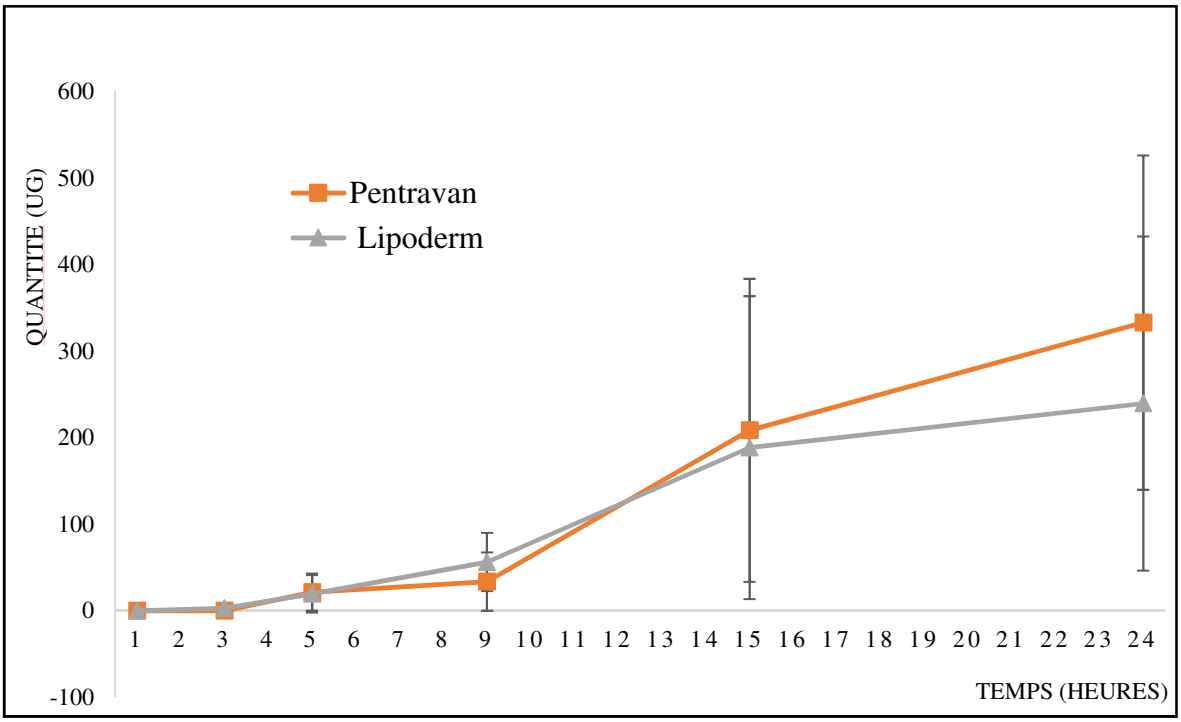


Figure 33: Cinétique de la pénétration de tramadol pour le Pentravan et le Lipoderm, exprimée en quantité de tramadol passant à travers la peau par unité de temps. Chaque point représente la moyenne 6 explants, les barres d'erreur représentent l'erreur standard (figure personnnelle)

IV- Discussion

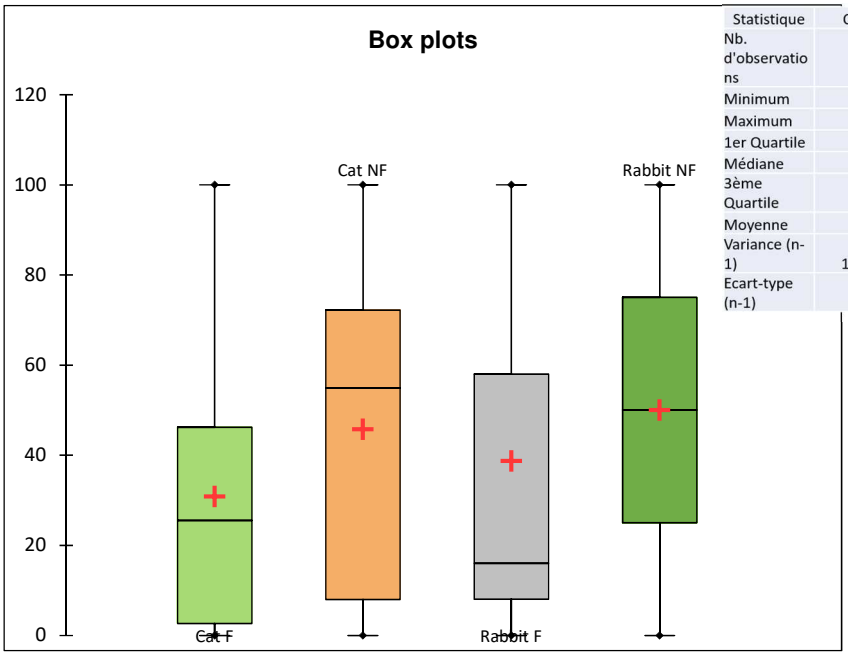
Différentes études ont été réalisées sur l'étude du passage transdermique d'une molécule d'intérêt au travers de la peau de la face interne de pavillon auriculaire de chat. Beaucoup concernent le méthimazole qui est un antithyroïdien de synthèse. Ces études ont montré une biodisponiblité satisfaisante de la molécule associée à une efficacité clinique (37,38). Le tramadol semble aussi être un bon candidat au regard de ces propriétés physico chimique. Son poids moléculaire est inférieur à 500 Da, sa molécule est à la fois lipophile et hydrophile. Les résultats portant sur les caractéristiques physico-chimiques du tramadol sont présentés dans le tableau III.

Tableau III: Caractéristiques physico-chimiques du tramadol(33,39)

Poids moléculaire	263,381 g/mol
Formule brute	$C_{16}H_{25}NO_2$
Lipophilie	Log P 2,5
Solubilité à 25°C (en mg/L)	1151
Coeff de partition eau/octanol à pH=7	1,35

Le passage du tramadol à travers la peau de la face interne de pavillon auriculaire de chat a déjà été démontré lorsque celui-ci est incorporé dans une base commercialisée aux USA sous le nom Lipoderm® (36). Comparativement à cette étude avec nos deux formulations, la quantité de tramadol ayant diffusé est inférieure. La différence de surface de peau disponible plus faible dans notre cas (0,5 cm² contre 0,8 cm²) ne peut expliquer à elle seule cette discordance. Les conditions de préparation des explants, l'ajout de propylène glycol dans la préparation à base de Lipoderm® et les variabilités interindividuelles peuvent également expliquer cela.

Il est important de noter que nos résultats indiquent une variabilité intra individuelle associée à une variabilité inter individuelle au sein d'une même espèce. Cette variabilité est illustrée par un box plot pour chaque population à la figure 34. Les croix représentant les moyennes pour chaque population, les valeurs extrêmes sont représentées par les points, et les différents traits horizontaux de la boîte représentent les quartiles et la médiane.



Statistique	Cat F	Cat NF	Rabbit F	Rabbit NF
Nb. d'observations	9	9	3	2
Minimum	0,000	0,000	0,000	0,000
Maximum	100,000	100,000	100,000	100,000
1er Quartile	2,673	7,995	8,015	25,000
Médiane	25,533	54,939	16,030	50,000
3ème Quartile	46,217	72,188	58,015	75,000
Moyenne	30,813	45,717	38,677	50,000
Variance (n-1)	1188,391	1658,976	2884,664	5000,000
Ecart-type (n-1)	34,473	40,731	53,709	70,711

Figure 34: Boxplot illustrant la grande variabilité dans les résultats pour chaque population (figure personnelle)

L'analyse histologique des peaux ne semble pas pouvoir expliquer la différence de passage transdermique de tramadol entre les 2 espèces étudiées. En effet, l'épaisseur des différentes couches ainsi que leur architecture sont similaires. Si on considère que les follicules pileux sont une voie importante de passage transdermique chez les animaux, il serait intéressant de mesurer la densité de poils (sur la face ventrale du pavillon auriculaire) afin de voir s'il existe une différence significative entre les deux espèces pouvant expliquer nos résultats.

L'épiderme est la couche de la peau la plus difficile à traverser pour une molécule du fait de son architecture. La composition lipidique de l'épiderme de la peau de pavillon auriculaire de lapin peut expliquer la différence. En effet, une étude comparative entre les compositions lipidiques de la peau de lapin et de porc cette localisation conclue sur le fait que la composition lipidique de la peau de la face interne de l'oreille de lapin permet à cette dernière d'être considérée comme une barrière lors d'étude sur le passage transdermique de molécule lipophile ou hydrophile (40).

Du fait des difficultés techniques à aborder différentes conditions d'expérimentation en même temps, la congélation de la peau avant son utilisation peut s'avérer être une solution.

Nous avons donc vérifié l'influence de la congélation de la peau dans notre étude. Différentes études sont contradictoires concernant l'impact de la congélation sur la perméabilité cutanée.

L'une d'entre elles montre l'absence d'effet de la congélation de la peau humaine pour des durées allant de 50 à 466 jours (41). Une autre montre que la congélation des peaux augmente significativement la perméabilité de la peau. Elle souligne également que la perméabilité de la peau augmente avec la durée de la congélation (42). L'analyse statistique de nos résultats explant non congelé versus explant congelé indique une absence de différence significative. La durée de congélation des peaux n'excédant pas 5 jours, les effets de la congélation sur l'architecture de la peau sont vraisemblablement minimes. De plus, les conditions de décongélations peuvent également influer la qualité des résultats.

La peau est une barrière entre le milieu extérieur et l'organisme. Des altérations de la peau peuvent altérer cette fonction ; elle peut devenir alors plus ou moins perméable. Différentes techniques sont proposées par l'OCDE n°428 pour estimer l'intégrité de la fonction barrière de la peau. Ces méthodes consistent en l'utilisation de l'eau tritiée, de la mesure d'impédance ou encore de la mesure de la perte insensible en eau (PIE) de la peau.

Notre laboratoire n'est pas habilité à utiliser l'eau tritée, cette technique n'a pu être pratiquée. La mesure de l'impédance électrique de la peau avant l'expérience n'était pas possible non plus du fait de l'absence d'outils adaptés au diamètre réduit de peau disponible sur nos supports. Enfin l'utilisation de la mesure de la perte insensible en eau (PIE) est actuellement controversée du fait de la grande variabilité des mesures (43), ce que nous avons également constaté. De plus, il n'existe pas de référence sur des valeurs acceptables pour de la peau issue de cadavre frais à cette localisation anatomique. Dans notre étude les valeurs de la PIE prise sur nos échantillons n'étaient pas répétables et montraient une importante variabilité intra et inter individuelle. En raison de l'utilisation de peau de cadavre frais et des résultats de nos mesures, nous n'avons pas jugé pertinent d'introduire ce paramètre.

La base transdermique joue un rôle important dans le passage transdermique d'une molécule à travers la peau (44). Malgré les petits échantillons comparés, il ne semble pas y avoir de différence dans l'utilisation du Pentravan® ou du Lipoderm® dans notre étude. Ces deux bases transdermiques ont une composition leur permettant chacune de véhiculer des

composés hydrophiles et lipophiles. Le Lipoderm® n'étant pas commercialisé en France, son utilisation nous a permis d'avoir un contrôle positif (36).

Des composés peuvent être introduit dans la formulation de la préparation pour augmenter le passage transdermique d'une molécule au travers de la peau tel que le propylène glycol ou encore des alcools, des sulfoxydes, des polyols, des amines ou autres (29,44). Leurs actions principales se localisent dans l'architecture du *stratum corneum*. L'utilisation du propylène glycol dans l'étude du tramadol formulé dans le Lipoderm® peut également expliquer les résultats différents.

Le tramadol semble avoir un meilleur effet analgésique chez le chat que chez le lapin. Les scientifiques se sont penchés sur la pharmacocinétique de cette molécule pour les deux espèces afin de comprendre cette différence. Le tramadol est un mélange racémique. Plus de 30 métabolites ont été détectés pour cette molécule mais seulement 11 semblent avoir une réelle action sur la prise en charge de la douleur. Le O-desmethyltramadol est le métabolite le plus important, il est métabolisé par le CYP2D. Les tableaux suivants illustrent les particularités de la pharmacocinétique pour le chat et le lapin (tab. IV et V) (33,45).

Tableau IV: Pharmacocinétique du tramadol

	Chat	**Lapin**
Temp de demi-vie (heures)	2,2 à 2,5	2,42 +/- 1,35
Pic de concentration orale	536 ng/mL (4 mg/kg)	135,3 +/- 89,1 ng/mL (11 mg/kg)
Clairance (mL/kg/min)	21 mL/kg/min	824 mL/h
Absorption systémique de la forme orale	93%	

Tableau V: Pharmacocinétique du O-desméthyltramadol

	Chat	**Lapin**
Temps de demi-vie (h)	4,3 4,5	0,76 +/- 0,24
Pic de concentration orale (ng/mL)	519 (4mg/kg)	35,7 +/- 28,0 (11 mg/kg)
Ratio Metabolite/ Tramadol	1-1,2	

Dans notre étude, 18,8% de la quantité de tramadol déposée dans le compartiment donneur s'est retrouvé dans le compartiment receveur de la cellule de Franz au bout de 24 heures d'expérimentation lorsque le passage était présent. Ce pourcentage semble insuffisant, une importante quantité de tramadol reste donc à l'extérieur ou dans le tissu. Nous pouvons espérer que dans des conditions *in vivo*, ce pourcentage sera augmenté grâce à l'activité biologique de la peau ainsi qu'avec les conditions d'application (massage entrainant une meilleure pénétration).

Enfin, plusieurs études se sont intéressées à la biodisponibilité d'une molécule pour une forme transdermique vis-à-vis d'une forme orale. Ces études ont montré que la biodisponibilité d'une forme transdermique était d'environ 10 à 15% celle de la forme orale pour différente molécule (46,47).

La pharmacocinétique du tramadol n'est pas la même chez le chat que chez le lapin. En considérant les résultats des études de pharmacocinétique du tramadol chez le chat et celles sur l'efficacité de cette molécule dans la gestion des douleurs d'intensité moyenne, cela conforte notre choix de cette molécule pour la réalisation d'une préparation transdermique de tramadol. Cependant, cela reste difficile de prédire la pharmacocinétique de la molécule de tramadol par une telle voie d'administration. Peu d'effet secondaire ont été décrit pour cette molécule chez le chat excepté une dépression respiratoire pour les animaux anesthésiés ayant reçus par voie intraveineuse 4 mg/kg de tramadol (33).

Conclusion

La molécule de tramadol a un profil intéressant pour la réalisation d'une formulation transdermique pour la gestion de douleurs d'intensité moyenne chez le chat, malgré les importantes variabilités inter et intra individuelle. Bien que le tramadol passe à travers la peau, l'ajout à la formulation testée de certains composés chimiques pourrait accroître le passage transdermique du tramadol. Des études *in vivo* apporteraient probablement un certain nombre de réponse aux interrogations soulevées dans notre étude.

Conclusion

Lors de la création de la médecine vétérinaire, les praticiens réalisaient eux-mêmes les traitements qu'ils prescrivaient. Avec le développement de l'industrie pharmaceutique vétérinaire de nombreuses spécialités pharmaceutiques font leur apparition sur le marché, permettant ainsi de simplifier et d'améliorer la thérapeutique pour les vétérinaires. Cependant, la diversité d'espèce et les particularités de chacune ne permettent pas aux spécialités pharmaceutiques d'apporter une solution de traitement exhaustive de nos animaux de compagnie. Les préparations extemporanées dites magistrales représentent une opportunité peu exploitée avec des avantages non négligeables. En effet, ces dernières offrent un large éventail de dosage, de galénique ou encore d'arôme pour faciliter l'accès et l'observance des traitements vétérinaires.

Nous avons réalisé une enquête auprès de vétérinaires libéraux afin de mettre en évidence leur besoin tant en thérapeutique qu'en formation et informations sur les conditions de réalisations des préparations magistrales. Il en ressort un certain intérêt. Cependant les connaissances actuelles des vétérinaires sur le sujet ne leur permettent pas de profiter de toutes les possibilités offertes par les préparations magistrales. Le marché de la préparation magistrale vétérinaire semble donc en devenir surtout en regardant comment il s'est développé aux États-Unis.

Dans une deuxième partie, nous nous sommes intéressés aux avantages offerts par une galénique innovante et très peu développée en France, la voie transdermique. Cette voie d'administration permet notamment un traitement systémique facilité chez des espèces, comme le chat, chez lesquels des traitements *per os* ou intraveineux peuvent se révéler plus complexes.

Nous avons plus particulièrement développé un modèle d'étude sur explants de peau et étudié *ex-vivo* le passage transdermique du tramadol sur la peau de la face interne de pavillon auriculaire de chat. Grâce à cette étude, nous avons montré qu'il existe une grande variabilité inter et intra individuelle dans le passage de cette molécule.

Le recours aux préparations magistrales permet donc d'élargir la gamme d'offre de thérapeutique déjà présente sur le marché. Offrant de nombreuses combinaisons de possibilités thérapeutiques elles permettront pour sûr de palier à certains vides thérapeutiques actuels.

Bibliographie

1. Bourgelat C. Reglemens pour les Ecoles Royales Veterinaires de France. Imprimerie Royale. Paris; 1777. 255 p.

2. Berdah D. Entre scientifisation et travail de frontières : les transformations des savoirs vétérinaires en France XVIII°-XIX° siècles. Rev Hist Mod Comtemporaine. avr 2012;59(4):51-96.

3. Historique de l'Agence nationale du médicament vétérinaire | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 23 avr 2019]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/historique-de-lagence-nationale-du-m%C3%A9dicament-v%C3%A9t%C3%A9rinaire

4. Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports. Bonnes Pratiques de Préparation. Bulletin officiel; 2007.

5. Code de la santé publique - Article R5125-10 [Internet]. Code de la santé publique. Sect. 1 Officines de pharmacie p. 1. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000022963950&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20101025

6. Ministère de la Santé et de la protection sociale - Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation. Arrêté du 9 juin 2004 relatif aux bonnes pratiques de préparation extemporanée des médicaments vétérinaires [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000255672

7. Ordre national des pharmaciens. Recommandations ANSM -Préparation pharmaceutique a base de vitamine D et risques de confusion de dosages [Internet]. 2018 [cité 24 juill 2019]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Recommandations-ANSM-Preparation-pharmaceutique-a-base-de-vitamine-D-et-risques-de-confusion-de-dosages

8. SOTP. SOTP : préparations magistrales [Internet]. 2016 [cité 25 avr 2019]. Disponible sur: https://www.preparationmagistrale.fr/

9. Duval C. Les évolutions des préparations à l'officine [Internet]. [Rouen]; 2017. Disponible sur: https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01657094/document

10. mae. Produits chimiques : comprendre les pictogrammes [Internet]. 2017 [cité 20 juill 2019]. Disponible sur: https://www.mae.fr/article/prevention/08-02-2018/produits-chimiques-comprendre-les-pictogrammes_622.html

11. Code de la Santé Publique. Code de la santé publique - Article R5141-111 [Internet]. Code de la santé publique. Sect. 10 Dispositions particulières. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006915945&dateTexte=&categorieLien=cid

12. LGA [Internet]. LGA. [cité 25 avr 2019]. Disponible sur: https://www.lga.fr/fr/298-gelules-pour-animaux

13. Fagron. Syrspend SF Table de compatibilité. 2019.

14. Chan D. Regulatory issues for the use of bulk drugs in veterinary compounding. International Journal of Pharmaceutical Compounding. 2013;97-100.

15. Miller DG. Legislative/regulatory update from the International Academy of Compounding Pharmacists. Int J Pharm Compd. 2012;16(6):476-8.

16. Siegner JA. When is compounding for animals legal? Int J Pharm Compd. 1999;3(3):188-91.

17. Sherr Z. Evaluation of the most frequently prescribed extemporaneously compounded medications in a rural setting: a case study from the Delmarva Peninsula. Int J Pharm Compd. 2014;18(6):462-8.

18. Karara A. Evaluation of the Most Frequently Prescribed Extemporaneously Compounded Veterinary Medications at a Large Independent Community Pharmacy. Int J Pharm Compd. déc 2016;20(6):461-7.

19. Davis J. Compounding for creatures: what works. [Internet]. 1999 [cité 15 juill 2019]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23985615

20. Paoletti JA. Veterinary flavor suggestions. Int J Pharm Compd. 1999;3(3):186-7.

21. Pet Flavors Inc. Pet Flavors Inc. [Internet]. Pet Flavors Inc. 2019 [cité 15 juill 2019]. Disponible sur: https://www.petflavors.com/

22. Barone R. Anatomie comparée des mammifères domestiques : Tome 7, Neurologie II, Système nerveux périphérique, glandes endocrines, esthésiologie. Vigot Frères. Paris; 1989.

23. Dermavet Dermatologie vétérinaire. La peau du chien et du chat [Internet]. 2016 [cité 22 mars 2019]. Disponible sur: https://www.dermavet.fr/peau-chien-chat/

24. Agache P. Mesuring the skin. Berlin: Springer-Verlag and Heidelberg; 2004. 784 p.

25. Martini MC. Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie. 3e éd. Paris: Lavoisier; 2011. 500 p.

26. Cosmeticofficine. Pénétration cutanée des actifs à travers la peau et facteurs influents [Internet]. Cosmeticofficine. [cité 15 févr 2019]. Disponible sur: http://www.cosmeticofficine.com/produits-cosmetiques/la-penetration-cutanee/

27. Tanner T. Delivering drugs by the transdermal route [Internet]. 2008 [cité 21 mars 2019]. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0846.2008.00316.x

28. Ulrich F. Models for Skin Absorption and Skin Toxicity Testing. In: Drug Absorption Studies [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2008 [cité 21 mars 2019]. p. 3-33. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-74901-3_1

29. Williams AC. Penetration enhancers. Adv Drug Deliv Rev. 2004;56(5):603-18.

30. Naik A. Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier function. Pharm Sci Technol Today. 2000;3(9):318-26.

31. Eichstadt LR. To Compound or Not to Compound: A Veterinary Transdermal Discussion. Int J Pharm Compd. 2014;18(5):4.

32. Bronaugh R l. Vehicle effects on percutaneous absorption: in vivo and in vitro comparisons with human skin. Br J Dermatol. 1986;115(1):1-11.

33. Riviere Jim E. Veterinary Pharmacology & Therapeutics Tenth Edition. 10e éd. New Dehli: Wiley Blackwell; 2018.

34. Brondani J. Analgesic efficacy of perioperative use of vedaprofen, tramadol or their combination in cats undergoing ovariohysterectomy. J Feline Med Surg. 2009;11(6):420-9.

35. Pypendop B. Effects of tramadol hydrochloride on the thermal threshold in cats. Am J Vet Res. 2009;70(12):1465-70.

36. Bassani A. In vitro characterization of the percutaneous absorption of tramadol into inner ear domestic feline skin using the Franz skin finite dose model. Vet Med Anim Sci. 2015;3(1):3.

37. Hoffman SB. Bioavailability of transdermal methimazole in a pluronic lecithin organogel (PLO) in healthy cats. J Vet Pharmacol Ther. 2002;25(3):189-93.

38. Sartor L. Efficacy and Safety of Transdermal Methimazole in the Treatment of Cats with Hyperthyroidism. J Vet Intern Med. 2004;18(5):651-5.

39. PubChem. Tramadol hydrochloride [Internet]. [cité 10 mai 2019]. Disponible sur: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/63013

40. Nicoli S. Characterization of Rabbit Ear Skin as a Skin Model for in vitro Transdermal Permeation Experiments: Histology, Lipid Composition and Permeability. Skin Pharmacol Physiol. 2008;21(4):218-26.

41. Harrison SM. Effects of freezing on human skin permeability. J Pharm Pharmacol. 1984;36(4):261-2.

42. Ahlstrom LA, Cross SE, Mills PC. The effects of freezing skin on transdermal drug penetration kinetics. J Vet Pharmacol Ther. oct 2007;30(5):456-63.

43. Chilcott R. Transepidermal Water Loss Does Not Correlate with Skin Barrier Function In Vitro. J Invest Dermatol. 2002;118(5):871-5.

44. Smith E. Percutaneous Penetration Enhancers. 2e éd. New York: Taylor & Francis; 2005. 448 p.

45. Souza M. Pharmacokinetics of orally administered tramadol in domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). Am J Vet Res. 2008;69(8):979-82.

46. Ciribassi J. Comparative bioavailability of fluoxetine after transdermal and oral administration to healthy cats. Am J Vet Res. 2003;64(8):994-8.

47. Corbo M. Bioavailability of propranolol following oral and transdermal administration in rabbits. J Pharm Sci. 1990;79(7):584-7.

Annexe 1 : Ordonnance de Béthanéchol

Vetagro Sup
Campus vétérinaire de Lyon
1, Avenue Bourgelat
69280 MARCY L'ETOILE

Le 4 mars 2018

ORDONNANCE

M. NOM Prénom
adresse

FLAQUE, Chienne Labrador Retriever
Née le 14/10/2009

I- Gélules de Béthanéchol 25 mg

Béthanéchol…….. 25 mg
Lactose ……. QSP

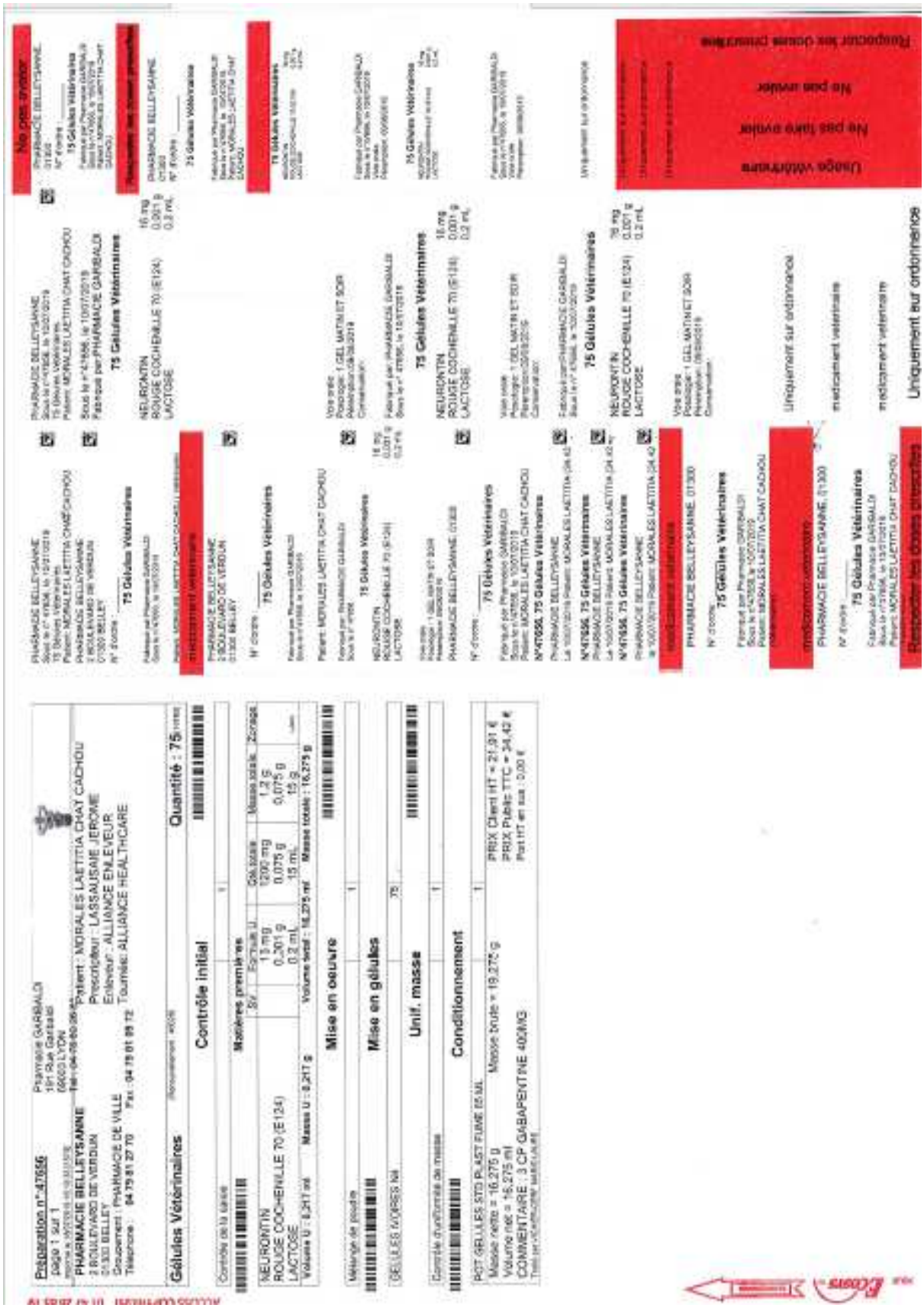
A diviser en 93 gélules

Faire avaler 1 gélule à Flaque trois fois par jour, le matin, le midi et le soir pendant 1 mois.

Ordonnance renouvelable 3 fois

NOM Prénom n° xxxxx
Docteur vétérinaire

Annexe 2 : Feuille de préparation



Annexe 3 : Table de compatibilité du SyrSpend® SF

SyrSpend® SF

Table de compatibilité

Légende

- Combinaison compatible pendant 30 jours
- Combinaison compatible pendant 60 jours
- Combinaison compatible pendant 90 jours
- Combinaison non recommandée

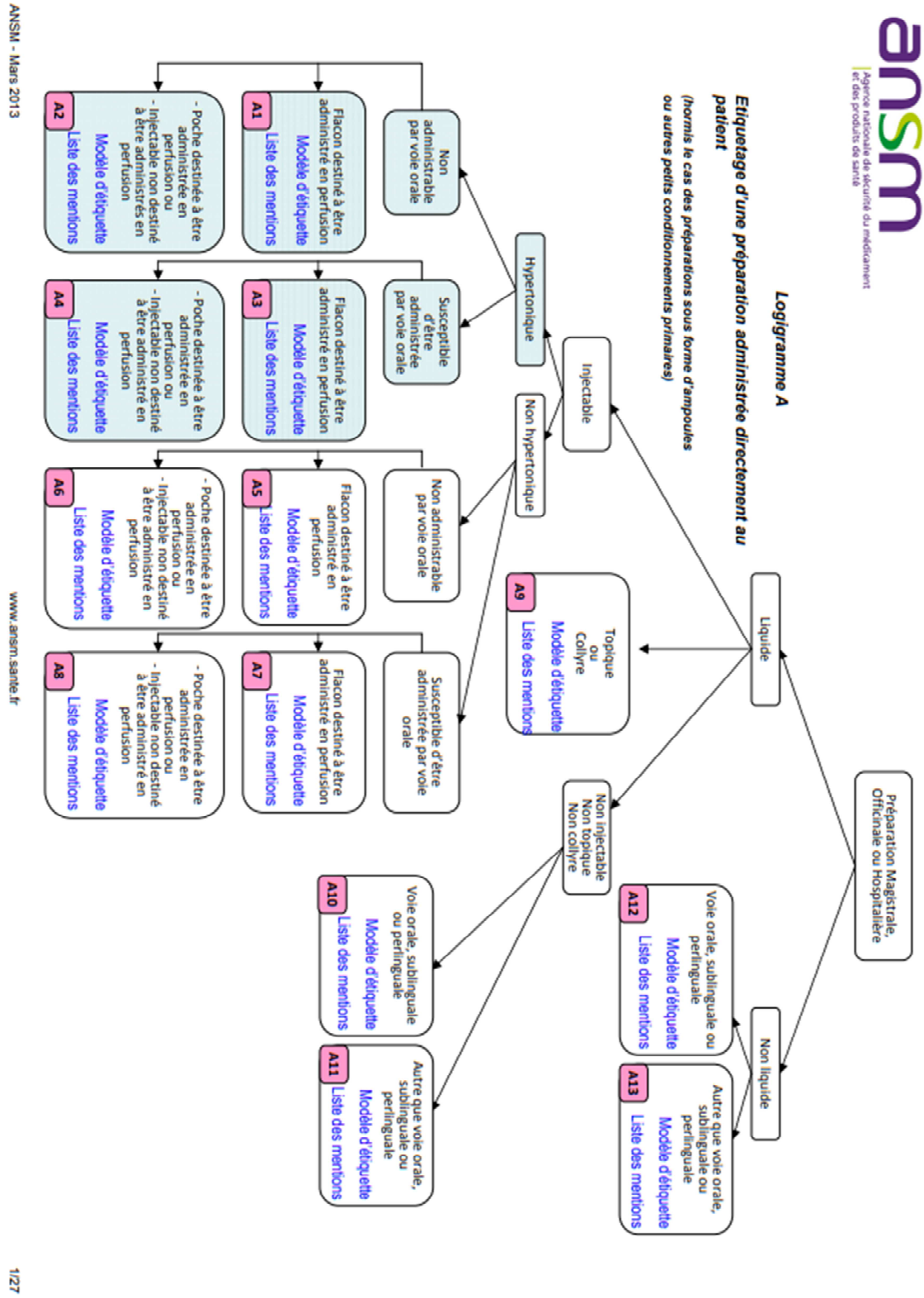
Température de stockage
- 15-25°C
- 2-8°C

En suspension directement**
- Humidifier n'est pas nécessaire
- Humidifier est nécessaire

Ingrédients actifs	Concentrations communes	SYRSPEND® SF PH4 (LIQUID)			SYRSPEND® SF PH4 (DRY)*	SYRSPEND® SF ALKA (DRY)*
Acétazolamide	25 mg/ml	🟢	🟠	⊠	🔴❄	⊹
Acide folique	1 mg/ml	🟢	🟠	⊠	🔴❄	⊹
Acide ursodeoxycholique (ursodiol)	20-30 mg/ml	60 j.	❄	⊠	🔴❄	⊹
Allopurinol	20 mg/ml	🟢	🟠	⊠	🔴❄	⊹
Alprostadil	1 mg/ml	🟢	🟠	⊠	🔴❄	⊹
Aminophylline*	3 - 21 mg/ml	🟢	🟠	✓	🔴❄	⊹
Amiodarone HCl	5 mg/ml	🟢	🟠	⊠	🔴❄	⊹
Amitriptyline HCl	10 mg/ml	🟢	🟠	⊠	🔴❄	⊹
Amlodipine besilate	1 mg/ml	🟢	🟠	✓	🔴❄	⊹
Atenolol	1 - 5 mg/ml	🔴	🟠	✓	🔴❄	⊹
Atropine sulfate	0.1 mg/ml	🟢	🟠	✓	🔴❄	⊹
Azathioprine*	50 mg/ml	🔴	🟠	⊠	🔴❄	⊹
Baclofene	2 - 10 mg/ml	🟢	❄	⊠	🔴❄	⊹
Caféine	10 mg/ml	🟢	🟠	⊠	🔴❄	⊹
Captopril	0.8 mg/ml	14 j.	❄	✓	14 j. ❄	⊹
Carbamazépine	25 mg/ml	🟢	🟠	⊠	🔴❄	⊹
Carvédilol	1 - 5 mg/ml	🟢	❄	⊠	🔴❄	⊹
Célécoxib (capsules)	10 mg/ml	🟢	🟠	⊠	🔴❄	⊹
Chloral Hydrate	100 mg/ml	🔴	🟠	⊠	🔴❄	⊹
Chloroquine phosphate	15 mg/ml	🟢	🟠	✓	🔴❄	⊹
Cholécalciférol (Vit. D3)	50,000 IU/ml	🟢	🟠	⊠	🔴❄	⊹
Ciclosporine A	100 mg/ml	🟢	🟠	⊠	🔴❄	⊹
Ciprofloxacine	50 mg/ml	🟢 / 🔴	❄ / 🟠	⊠	🔴❄	⊹
Clomipramine HCl	5 mg/ml	🟢	🟠	⊠	🔴❄	⊹
Clonazépam	0.2 mg/ml	🟢	🟠	⊠	🔴❄	⊹
Clopidogrel bisulfate (comprimés)	5 mg/ml	🟡	❄	✓	🟡❄	⊹
Cyanocobalamine (Vit. B12)	0.2 mg/ml	🟢	🟠	⊠	🔴❄	⊹
Dapsone	2 mg/ml	🟢	🟠	⊠	🔴❄	⊹
Dexamethasone	1 mg/ml	🟢	🟠	⊠	🔴❄	⊹
Diclofénac Sodique	5 mg/ml	🟢	🟠	⊠	🔴❄	⊹
Diltiazem HCl	12 mg/ml	🟢	🟠	✓	🔴❄	⊹
Dipyridamole	10 mg/ml	🟢	🟠	⊠	🔴❄	⊹
Domperidone	5 mg/ml	🟢	🟠	⊠	🔴❄	⊹
Enalapril maléate	1 mg/ml	🟢	🟠	✓	🔴❄	⊹
Esomeprazole magnésium	1 mg/ml	⊹	⊹	⊹	⊹	🔴❄
Fexofénadine acétate (comprimés)	20 mg/ml	🟢	🟠	✓	🔴❄	⊹
Furosémide	10 mg/ml	⊹	⊹	⊹	⊹	14 j. ❄
Gabapentine	50 mg/ml	125 j. / 🟢	❄ / 🟠	✓	🔴❄	⊹
Glutamine	250 mg/ml	🟢	🟠	⊠	🔴❄	⊹
Glycopyrrolate (glycopyrronium bromide)	0.5 mg/ml	🟢	🟠	✓	🔴❄	⊹
Granisétron HCl*	0.05 mg/ml	🟢	🟠	✓	🔴❄	⊹
Griséofulvine	25 mg/ml	🟢	🟠	⊠	🔴❄	⊹
Haloperidol	0.5 mg/ml	🟢	🟠	⊠	🔴❄	⊹
Hydralazine HCl*	4 mg/ml	2 j.	❄	✓	2 j. ❄	⊹
Hydrochlorothiazide	2-5 mg/ml	🟢	❄	⊠	🔴❄	⊹
Hydrocortisone	1 mg/ml	🟢	🟠	⊠	🔴❄	⊹

Fagron

Annexe 4 : Logigramme A étiquetage des préparations magistrales



Annexe 5 : Questionnaire destiné aux vétérinaires

Les préparations extemporanées en médecine vétérinaire – État des lieux des usages et des besoins

Actuellement en 5ème année à l'école vétérinaire de Lyon, je réalise ma thèse d'exercice sur le recours aux préparations extemporanées, en particulier magistrale, chez les **animaux de compagnie**.

Les objectifs de mon travail sont notamment d'établir un état des lieux de l'utilisation de la préparation magistrale en France, au titre du principe de la cascade (quelle est sa place dans l'arsenal thérapeutique existant); de recenser les besoins en information sur le sujet et en outils pratiques pour le vétérinaire (création d'une base de données des préparations les plus utilisées …); de comparer les pratiques avec ce qui se passe à l'étranger, en particulier aux Etats Unis où cette pratique est très développée.

Je vous remercie donc de prendre quelques minutes pour répondre à ce questionnaire afin de collecter le maximum d'informations qui me permettront d'analyser les besoins et de mettre en place des outils pratiques pour le vétérinaire (liste de préparations magistrales d'intérêt, comment les préparer ou qui peut les préparer…). Les résultats de cette enquête seront publiés dans un dossier thématique de la *Semaine Vétérinaire*.

1) Avez-vous déjà été confronté à une impasse thérapeutique rendant le traitement d'un animal de compagnie (carnivores domestiques) impossible ?

-Oui
-Non

2) Si oui, pourquoi ? (plusieurs réponses possibles) :

-L'absence de préparations vétérinaires commerciales autorisées adaptées à l'espèce (en dehors de problème de rupture fournisseur ou centrale)
-Des contraintes liées à la présentation des préparations disponibles rendant l'administration compliquée voire impossible (problème de coopération de l'animal, formulation inadaptée, inappétence…)
-Des dosages de principes actifs inadaptés
-Autres :

3) Quels étaient les principes actifs concernés (par ordre de fréquence décroissante) ?

-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-

4) Selon vous quelles sont les 4 spécialités médicales les moins couvertes par des préparations commerciales vétérinaires disponibles par ordre d'importance décroissante (*proposer la liste si dessous et le véto met 1 devant la spécialité la moins couverte et ainsi de suite jusqu'à 4)*

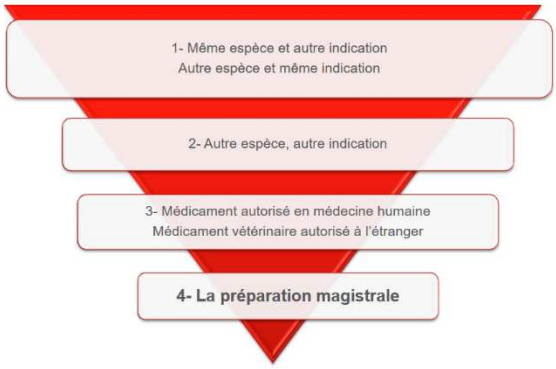
-Anesthésie
-Cancérologie
-Cardiologie
-Chirurgie, pathologies osseuses, articulaires et musculaires
-Dentisterie
-Dermatologie
-Neurologie et Comportement

-Ophtalmologie
-Parasitologie
-Pathologies digestives
-Pathologies infectieuses
-Pathologies respiratoires
-Pathologies urinaires
-Reproduction
-Toxicologie
-Autres

5) Que faites-vous en cas d'impasse thérapeutique ? (plusieurs réponses possibles)

-Vous référez le cas
-Vous vous lancez dans des recherches (bibliographiques, appel à des collègues, …)
-Vous explorez les possibilités disponibles pour d'autres espèces
-Vous explorez ce qui se fait en médecine humaine
-Vous prescrivez une préparation en pharmacie
-Autre :

Selon l'Art. L5143-1 du Code de la Santé Publique, une préparation magistrale vétérinaire est un médicament préparé extemporanément. C'est un médicament prescrit pour un patient dans le respect du principe de la cascade résumé dans le schéma suivant :



Les vétérinaires sont autorisés à réaliser eux-mêmes les préparations magistrales qu'ils prescrivent (Art. L5143-2 et L5143-1) à condition de respecter les Bonnes Pratiques de Préparation. ils peuvent aussi confier la réalisation de la préparation à une pharmacie disposant d'un préparatoire conformément à la réglementation (art …) .

6) A quelle fréquence avez-vous eu recours à la prescription d'une préparation extemporanée dite magistrale (y compris le recours à une modification d'une formulation à usage humain) une ou plusieurs réponses possibles
- Jamais
- Très rarement (2 fois par an)
- De temps en temps (une dizaine de fois par an)
- Fréquemment (une fois par mois)
- Souvent (au moins une fois par semaine)

Questions 7 à 10 : Plusieurs réponses possibles

7) Lorsque vous avez recours aux préparations magistrales, il s'agit le plus souvent :
- De simple reconditionnement de médicaments (ajustement d'une posologie)

- De l'élaboration de préparations plus complexes

- Des préparations phytothérapeutiques
- Autres :

8) Lorsque vous prescrivez une préparation extemporanée, vous :
- La réalisez-vous même
- Vous confiez la réalisation à votre pharmacie de proximité
- Vous faites appel à un préparatoire spécialisé
- Vous laissez le propriétaire se débrouiller
- Autres

9) Lorsque vous prescrivez une préparation extemporanée, il s'agit le plus souvent :
- De formulation orale (gélules, solutions buvables)
- De formulation cutanée (crèmes, pommades…)
- De formulation ophtalmique et/ou auriculaire (collyres)
- Autres

10) Si vous ne prescrivez jamais ou très rarement des préparations extemporanées, la principale raison est :

- Coût élevé
- Pas de moyen ni de temps pour les réaliser moi même
- Refus des pharmaciens de les réaliser pour moi
- Trop compliqué
- Je n'avais jamais pensé à cette possibilité
- Je préfère recourir à des spécialités pharmaceutiques
- trop de responsabilités
- Autres

11) Seriez-vous intéressé pour avoir des informations pratiques concernant les possibilités de réalisation de préparation magistrale (conditions de réalisation, modalités de prescriptions, responsabilités, risques …)

-Oui
-Non, je m'en sors sans
- Non cela ne m'intéresse pas

12) Seriez-vous intéressé pour avoir une liste des préparations « validées » et possibles de réaliser (base de données des formules/indications en ligne) ?

-Oui
-Non

13) Les vétérinaires étant autorisés à réaliser leur propre préparation, seriez-vous intéressés par le développement d'une telle activité ?

-Oui
-Non

14) Si oui pour quelle(s) raison(s) :

-Apport d'une nouvelle activité/d'un nouveau service
-Financière
-Autonomie
-Autres :

15) Si non, pour quelle(s) raison(s) :

-Trop chronophage
-Pas assez rentable
-Balance temps/rentabilité pas assez intéressante
-Pas les moyens (personnel, équipement …)
-Pas assez de demande
-Trop de contraintes
-Pas envie
-Autres :

16) Seriez-vous intéressés par une formation sur le sujet ?
-Oui
-Non

NOM :
Prénom :
Année d'exercice :
Sexe : F M
Type de structure (cabinet, clinique, CHV, …) :
Activité principale (mixte, référé, chirurgie, ophtalmologie, médecine générale….) :
Nom et adresse de la structure :

N'hésitez pas à transmettre ce questionnaire à d'autres confrères de la structure dans laquelle vous travaillez qui peuvent avoir une autre approche sur le sujet. Merci pour le temps consacré.

Annexe n°6 : Spécialités les plus affectées par les vides thérapeutiques

ANESTHESIE	Total
Position 1	3
Position 2	1
Position 3	4
Position 4	3
	11

CANCEROLOGIE	Total
Position 1	72
Position 2	15
Position 3	11
Position 4	10
	108

CARDIOLOGIE	Total
Position 1	7
Position 2	16
Position 3	13
Position 4	7
	43

CHIRURGIE	Total
Position 1	2
Position 2	7
Position 3	5
Position 4	5
	19

DENTISTERIE	Total
Position 1	3
Position 2	4
Position 3	8
Position 4	3
	18

NEUROLOGIE/ COMPORTEMENT	Total
Position 1	22
Position 2	46
Position 3	20
Position 4	17
	105

OPHTALMOLOGIE	Total
Position 1	8
Position 2	23
Position 3	21
Position 4	15
	67

PARASITOLOGIE	Total
Position 1	0
Position 2	0
Position 3	2
Position 4	4
	6

PATHOLOGIE DIGESTIVE	Total
Position 1	5
Position 2	8
Position 3	12
Position 4	16
	41

PATHOLOGIE INFECTIEUSE	Total
Position 1	7
Position 2	9
Position 3	4
Position 4	4
	24

PATHOLOGIE RESPIRATOIRE	Total
Position 1	5
Position 2	8
Position 3	12
Position 4	10
	35

PATHOLOGIE URINAIRE	Total
Position 1	4
Position 2	3
Position 3	13
Position 4	7
	27

REPRODUCTION	Total
Position 1	3
Position 2	0
Position 3	4
Position 4	7
	14

TOXICOLOGIE	Total
Position 1	8
Position 2	7
Position 3	13
Position 4	10
	38

AUTRES	Total
Position 1	5
Position 2	0
Position 3	3
Position 4	5
	13

Annexe n°7 : Effectif des principes actifs cités à la question 3

PRINCIPE ACTIF	Eff
ACIDE ACETYLSALICYLIQUE	2
ACIDE ALENDRONIQUE	1
ACIDE GLUTAMIQUE	1
ACIDE URSODESOXYCHOLIQU	7
ACIDIFIANT URINAIRE	1
ADRIBLASTINE	2
AGENT COLLOIDAL	1
AGLEPRISTONE	1
AINS	7
AINS OPHTALMO	3
ALFUZOSINE	7
ALLOPURINOL	1
AMIODARONE	2
AMITRIPTYLINE	1
AMLODIPINE	5
AMOXICILLINE	1
ANTI CANCEREUX AUTRES	9
ANTI EPILEPTIQUE	1
ANTIFONGIQUE	1
ANTIVIRAUX	1
ANTIBIOTIQUES (ATB)	19
ATB OPTHALMO OTOLO	6
ATENOLOL	6
ATROPINE	1
BETHANECHOL	12
BRONCHODILATATEUR	1
BROMOCRIPTINE	1
BUDESONIDE	1
BUPRENORPHINE	1
CEFUROXIME	1
CHARBON ACTIF	1
CHLORAMBUCIL	6
CHLORAMPHENICOL	3
CISAPRIDE	2
CLOMIPRAMINE	1
CLOPIDOGREL	3
COSOPT	1
CYCLOPHOSPHAMIDE	3
CYCLOSPORINE	5
DANTROLENE	1
DESMOPRESSINE	1
DIAZEPAM	1
DIGOXINE	5
DILTIAZEM	7
EMULSION LIPIDIQUE	4
EPO	1
ESOMEPRAZOLE	1
FENTANYL transderm	2
FLUOXETINE	10

PRINCIPE ACTIF	Eff
FLUDROCORTISONE	7
GABAPENTINE	25
GENTAMICINE	1
HYDROXYUREE	1
IECA	2
INSULINE	2
INTERFERON COLLYRE	2
IVERMECTINE	1
KETOCONAZOLE	1
LAXATIF	1
LEVETIRACETAM	1
LOMUSTINE	6
MANNITOL	1
MECLOZINE	1
METHIMAZOLE	1
METOCLOPRAMIDE	1
METRONIDAZOLE	7
MIDAZOLAM	1
MIRTAZAPINE	8
MORPHINE	5
MYOCHOLINE	1
NAC	1
OMEPRAZOLE	13
OFLOXACINE	1
PAMIDRONATE	1
PHYTOTHERAPIE	9
PIMOBENDANE	1
PIROXICAM	3
PRAZOSINE	2
PRENISOLONE	2
PROPOFOL	1
PYRIDOSTIGMINE	1
RANITIDINE	3
RETINOIDE	1
RONIDAZOLE	4
SALICYLATE DE CHOLINE	1
SARTAN	1
SATALOL	1
SELEGILINE	1
SILDENAFIL	4
SOLUTE HYPERTONIQUE	1
SOTALOL	1
SUCRALFATE	1
TACROLIMUS	2
TAMEXIFENE	1
TERBUTALINE	1
THEOPHYLLINE	2
THIAMAZOLE	1
TIMOLOL	1

PRINCIPE ACTIF	Eff
TIOPRONINE	1
TOBRAMYCINE	1
TRAMADOL	5
TRILOSTANE	6
TYLOSINE	1
VACCIN	1
VINCRISTINE	3
VITAMINE A	1
VOLUVEN	1
XALATAN	1

Annexe n°8 : Fiche conseil pour l'application d'un traitement transdermique chez le chat

Guide d'utilisation à l'application d'un produit transdermique sur une oreille de chat

- **La préparation de l'oreille :**

Les chats aiment particulièrement que leur propriétaire leur masse l'oreille, vous pouvez donc l'habituer, en dehors des moments de dispensation de traitement transdermique, à lui masser le pavillon de l'oreille.

Avant l'application, à l'aide d'un coton humide vous pouvez nettoyer la face interne du pavillon de l'oreille (zone où il y a le moins de poils).

Il est fortement recommandé de mettre des gants pour appliquer la crème sur l'oreille du chat, ils vous seront fournis par votre vétérinaire.

- **L'application :**

Si vous êtes droitier, munissez vous de la seringue contenant la crème de votre main gauche et déposé la quantité de crème précisé sur l'ordonnance sur votre index droit. Reboucher la seringue.

Ensuite, il vous suffit d'étaler la crème sur la face interne de l'oreille de votre chat préalablement nettoyer. Vous pouvez tenir l'oreille de votre chat entre votre pouce et votre index pour une meilleure préhension. Des petits mouvements de massage peuvent être réalisé pour faciliter la pénétration du produit.

- **A la fin de l'application :**

Retirez vos gants avec précaution pour que la crème n'entre pas en contact avec votre peau. Il est préférable de ne pas caresser le chat au niveau des oreilles lors du traitement.

- **Autres précautions :**

-Soyez vigilent avec les enfants, femmes enceintes, ou personnes immuno-déprimés de votre entourage pour limiter leur contact avec le chat en cours de traitement surtout au niveau des oreilles.

-Vous pouvez appliquer la crème sur les deux oreilles en alternant.

-Votre vétérinaire vous informera des effets secondaires à surveiller pendant la durée du traitement.

-De nombreuses vidéos Youtube existent pour imager l'application de la crème. Vous pouvez taper dans votre barre de recherche « applying transdermal gels to cat » par exemple.

SAINTE BEUVE Mathilde

PLACE DE LA PRÉPARATION MAGISTRALE DANS L'EXERCICE DE LA MÉDECINE VÉTÉRINAIRE ET APPORT DU DÉVELOPPEMEMENT DE LA FORMULATION TRANSDERMIQUE

Thèse d'Etat de Doctorat Vétérinaire : Lyon*, le 18 octobre 2019*

RESUME :

Les préparations magistrales vétérinaires représentent une alternative face à certains vides présents dans l'arsenal de la pharmacopée vétérinaire. Du fait de la diversité des espèces et des particularités de chacune, les thérapeutiques des animaux doivent être adaptées à chacun. Les préparations magistrales offrent une large gamme de dosage, galénique ou encore d'arômes permettant alors ainsi d'élargir la gamme de traitements possibles et ainsi de favoriser l'observance des traitements.

L'enquête réalisée auprès de vétérinaires libéraux français met en évidence des besoins tant en thérapeutique qu'en formation et informations sur les conditions de réalisation des préparations magistrales. En effet, les connaissances en l'état sur le sujet ne permettent pas aux vétérinaires de profiter des possibilités offertes par les préparations magistrales. Le marché de la préparation magistrale vétérinaire semble donc en devenir.

Dans la partie expérimentale, nous avons porté notre intérêt sur une galénique innovante et très peu développée en France, la voie transdermique. Cette voie d'administration permet notamment un traitement systémique facilité chez des espèces, comme le chat, pour lesquels les traitements *per os* ou intraveineux peuvent se révéler complexes. Une étude *ex vivo* sur des explants de peau de la face interne de pavillon auriculaire de chat a permis de montrer qu'un passage transcutané existe pour le tramadol malgré une importante variabilité intra et inter individuelle.

Le recours aux préparations magistrales permet donc d'élargir les possibilités thérapeutiques ainsi qu'une médicalisation personnalisée et adaptée à chaque individu.

MOTS CLES :

- Pharmacopée vétérinaire
- Carnivores domestiques
- Préparations magistrales
- Thérapeutique
- Tramadol
- Absorption cutanée

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Jean-Christophe Lega

1er Assesseur : Madame le Docteur Caroline Prouillac
2ème Assesseur : Monsieur le Professeur Philippe Berny

DATE DE SOUTENANCE : le 18 octobre 2019