



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE
RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année : 2022

Thèse N° : 23

ETUDE DE CERTAINS ASPECTS PARTICULIERS DU MEDICAMENT VÉTÉRINAIRE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : .../..../....

PAR

Madame Chaimaa LAHBEL

Née le 10/02/1996 à CASABLANCA

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : médicaments vétérinaires, particularités, réglementation, résidus, pharmacorésistance

Membres du Jury :

Monsieur Yahya CHERRAH

Professeur de pharmacologie

Monsieur El Hassane ABDENNEBI

Professeur vétérinaire

Monsieur Abdelkader LAATIRIS

Professeur de pharmacie galénique

Monsieur Abdelilah TARIB

Professeur de pharmacologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بسم الله الرحمن الرحيم



صدق الله العظيم



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003- 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général :

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd.Chef Maternité
des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BENRAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Doyen de la FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – Directeur du CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale

*Enseignant militaire

Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan

Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Inspecteur du SSM*

Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI MohammedV*

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik

Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine

Pédiatrie
 Pneumo-phthisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phthisiologie
 Neurochirurgie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie-Directeur Hôp. Cheikh Zaid
 Urologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phthisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique

Directeur Hôp. Des Enfants Rabat

Chirurgie Générale
 Pédiatrie - Direc Hôp. Univ. Interl (Cheikh Khalifa)
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique V-Dchargé Af Acad.Est.
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie

*Enseignant militaire

Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah

Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

*Enseignant militaire

Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif*
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra

Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie Directeur Hôp. Al Ayachi Salé
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (*mise en disponibilité*)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie

*Enseignant militaire

Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAoui Naoual *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

*Enseignant militaire

Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BENCHEBBA Driss *
 Pr. DRISSI Mohamed *
 Pr. EL ALAOUÏ MHAMDI Mouna
 Pr. EL OUAZZANI Hanane *
 Pr. ER-RAJÏ Mounir
 Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir

Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie-Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique

Pharmacologie

*Enseignant militaire

| | |
|---------------------------------------|--|
| Pr. AIT EL CADI Mina | Toxicologie |
| Pr. AMRANI HANCHI Laila | Gastro-Entérologie |
| Pr. AMOR Mourad | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. AWAB Almahdi | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. BELAYACHI Jihane | Réanimation Médicale |
| Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. BENCHEKROUN Laila | Biochimie-Chimie |
| Pr. BENKIRANE Souad | Hématologie |
| Pr. BENSGHIR Mustapha* | Anesthésie Réanimation |
| Pr. BENYAHIA Mohammed* | Néphrologie |
| Pr. BOUATIA Mustapha | Chimie Analytique et Bromatologie |
| Pr. BOUABID Ahmed Salim* | Traumatologie orthopédie |
| Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba | Anatomie |
| Pr. CHAIB Ali* | Cardiologie |
| Pr. DENDANE Tarek | Réanimation Médicale |
| Pr. DINI Nouzha* | Pédiatrie |
| Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali | Anesthésie Réanimation |
| Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa | Radiologie |
| Pr. ELFATEMI NIZARE | Neuro-chirurgie |
| Pr. EL GUERROUJ Hasnae | Médecine Nucléaire |
| Pr. EL HARTI Jaouad | Chimie Thérapeutique |
| Pr. EL JAOUDI Rachid* | Toxicologie |
| Pr. EL KABABRI Maria | Pédiatrie |
| Pr. EL KHANNOUSSI Basma | Anatomie Pathologique |
| Pr. EL KHLOUFI Samir | Anatomie |
| Pr. EL KORAICHI Alae | Anesthésie Réanimation |
| Pr. EN-NOUALI Hassane* | Radiologie |
| Pr. ERRGUIG Laila | Physiologie |
| Pr. FIKRI Meryem | Radiologie |
| Pr. GHFIR Imade | Médecine Nucléaire |
| Pr. IMANE Zineb | Pédiatrie |
| Pr. IRAQI Hind | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| Pr. KABBAJ Hakima | Microbiologie |
| Pr. KADIRI Mohamed * | Psychiatrie |
| Pr. LATIB Rachida | Radiologie |
| Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra | Médecine Interne |
| Pr. MEDDAH Bouchra | Pharmacologie |
| Pr. MELHAOUI Adyl | Neuro-chirurgie |
| Pr. MRABTI Hind | Oncologie Médicale |
| Pr. NEJJARI Rachid | Pharmacognosie |
| Pr. OUBEJJA Houda | Chirurgie Pédiatrique |
| Pr. OUKABLI Mohamed* | Anatomie Pathologique |
| Pr. RAHALI Younes | Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i> |
| Pr. RATBI Ilham | Génétique |
| Pr. RAHMANI Mounia | Neurologie |

*Enseignant militaire

Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss*
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale*
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JEAIDI Anass*
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. MAKRAM Sanaa*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
 Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
 Pr. BEKKALI Hicham*
 Pr. BENAZZOU Salma
 Pr. BOUABDELLAH Mounya
 Pr. BOUCHRIK Mourad*
 Pr. DERRAJI Soufiane*
 Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
 Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
 Pr. EL MARJANY Mohammed*
 Pr. FEJJAL Nawfal
 Pr. JAHIDI Mohamed*
 Pr. LAKHAL Zouhair*
 Pr. OUDGHIRI NEZHA

Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Pharmacologie
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

Pédiatrie
 Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Biochimie-Chimie
 Parasitologie
 Pharmacie Clinique
 Anatomie
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Chirurgie Réparatrice et Plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid

Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie

*Enseignant militaire

Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
 Pr. BASSIR RIDA ALLAH
 Pr. BOUATTAR TARIK
 Pr. BOUFETTAL MONSEF
 Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
 Pr. BOUZELMAT HICHAM*
 Pr. BOUKHRIS JALAL*
 Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
 Pr. CHAHDI HAFSA*
 Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
 Pr. DAMIRI AMAL*
 Pr. DOGHMI NAWFAL*
 Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
 Pr. EL ANNAZ HICHAM*
 Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
 Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
 Pr. EL KAOUI HAKIM*
 Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
 Pr. EN-NAFAA ISSAM*
 Pr. HAMAMA JALAL*
 Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
 Pr. HJIRA NAOUFAL*
 Pr. JIRA MOHAMED*
 Pr. JNIE NE ASMAA
 Pr. LARAQUI HICHAM*
 Pr. MAHFOUD TARIK*
 Pr. MEZIANE MOHAMMED*
 Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
 Pr. MOUZARI YASSINE*
 Pr. NAOUI HAFIDA*
 Pr. OBTEL MAJDOULINE
 Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
 Pr. SAOUAB RACHIDA*
 Pr. SBITTI YASSIR*
 Pr. ZADDOUG OMAR*
 Pr. ZIDOUH SAAD*

Gynécologie-Obstétrique
 Anatomie
 Néphrologie
 Anatomie
 Chirurgie-Générale
 Cardiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Traumatologie-Orthopédie
 Anatomie pathologique
 Neuro-chirurgie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie-Réanimation
 Pharmacie-Galénique
 Virologie
 Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine interne
 Physiologie
 Chirurgie-Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie-Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation

2 -ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia
 Pr. ALAMI OUHABI Naima
 Pr. ALAOUI KATIM
 Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 Pr. ANSAR M'hammed
 Pr. BARKIYOU Malika
 Pr. BOUHOUCHE Ahmed

Physiologie
 Biochimie-chimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Histologie-Embryologie
 Génétique Humaine

*Enseignant militaire

| | |
|--------------------------------|--|
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie <i>Vice-Doyen chargé la Rech. et de la Coop.</i> |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbas | Pharmacologie |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine | Biologie moléculaire/Biotechnologie |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| Pr. RIDHA Ahlam | Chimie |
| Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |

PROFESSEURS HABILITES :

| | |
|----------------------------------|---------------------------|
| Pr .BENZEID Hanane | Chimie |
| Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia | Biochimie-chimie |
| Pr .DOUKKALI Anass | Chimie Analytique |
| Pr .EL JASTIMI Jamila | Chimie |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Histologie-Embryologie |
| Pr. LYAHYAI Jaber | Génétique |
| Pr. OUADGHIRI Mouna | Microbiologie et Biologie |
| Pr. RAMLI Youssef | Chimie |
| Pr. SERRAGUI Samira | Pharmacologie |
| Pr. TAZI Ahnini | Génétique |
| Pr. YAGOUBI Maamar | Eau, Environnement |

Mise à jour le 09/04/2021
KHALED Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR

*Enseignant militaire



DEDICACES



Je dédie cette thèse à.....

Allah

L'omniprésent, Le tout miséricordieux, Le tout puissant, Qui m'a inspiré, Qui m'a guidé sur le droit chemin, Je vous dois ce que je suis devenue, Soumission, louanges et remerciements, Pour votre clémence et miséricorde.



Mes chers parents

Madame Aziza EL AKKARI et Monsieur Hamid LAHBEL

En témoignage de votre amour, patience, soutien morale, et encouragement

Vous m'avez toujours poussé à donner la meilleure version de moi-même

C'est grâce à vous que j'ai pu réaliser mon rêve d'enfance

Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur l'amour, le dévouement
et le respect que je vous porte

Ce modeste travail est le fruit de tous sacrifices déployés pour notre éducation.

Que Dieu vous préserve une longue vie pleine de santé et de prospérité

Ma chère sœur et mon cher frère

Lamyaa LAHBEL et Ziad LAHBEL

Merci d'avoir partagé avec moi mes moments de joie avec votre sourire et de
difficultés avec votre soutien durant mon parcours

Que Dieu vous protège

Ma chère grand-mère

Fatima MOUKABIL (Dieu repose son âme)

Ce n'est pas longtemps que ton âme est partie de notre monde

Tu étais l'exemple de la femme forte, d'un esprit combatif, le symbole de
sacrifice

Ton support m'a accompagné depuis le début de mon parcours

Toujours tu as prié pour voir mon succès

Pour cela je te dédie spécialement ce travail

Que ton âme repose en paix



Mes chères cousines et mes chers cousins

**Fatimazzahra AIT FARAJ, Outhmane AIT FARAJ, Sara BAKIR, Hafsa
LAHBEL, Abderahmane LAHBEL, Abdelmoiz HADDI, Meriem
LAHMIRI, Saad ENNIA, Zakaria ENNIA, Ritaj ELAKKARI, Razan EL
AKKARI, Badr BAHR, ANASS BAKIR, Mehdi BAKIR, Mohammed
Bakir, Meriem moutawakil, Jawahir Bakir**

**Vous êtes les meilleurs des cousins et cousines, Dieu merci de vous avoir dans
ma vie merci bien pour votre soutien
Que Dieu vous protège**

Mes chères tantes et mes chers oncles

**Rachida EL AKKARI (Dieu repose son âme), Khadija EL AKKARI, Zhour
EL AKKARI, Mina EL AKKARI, Karima EL AKKARI, Fadwa HOBAS,
Zahra LAHBEL, Halima LAHBEL, Malika LAHBEL, Naima LAHBEL
Hamid EL AKKARI, Mostapha LAHBEL (Dieu repose son âme), Abdellah
LAHBEL (Dieu repose son âme), Abdelfettah LAHBEL, Arab AIT FARAJ,
Abdellah HADDI, Mjid ENNIA**

Merci pour votre soutien et vos conseils

**Vous n'avez jamais cessé de nous encourager et de prier pour nous
Que Dieu vous préserve une longue vie pleine de santé et du bonheur**



Mes chères amies et collègues

Amal MIFTAH (Dieu repose son âme), Zineb BELKAID et Mariam

AFAHLI

Je vous remercie énormément pour votre soutien, votre énergie positive et votre collaboration

Votre présence m'a beaucoup facilité mon parcours, m'a encouragé à donner mon mieux pour combattre les difficultés et les moments difficiles

Je vous souhaite une bonne continuation

Vous êtes les meilleures

A ma chère Amal tu resteras toujours présente dans nos cœurs, je te dédie spécialement ce travail car tu as toujours rêvé de ce jour

J'espère que ton âme est là avec nous

Puisse ton âme repose en paix

Mon maître de stage et ma chère collègue

Houda MENDOUR et Zineb TOUBA

Merci pour votre accueil, votre partage et votre soutien

Que Dieu vous protège





REMERCIEMENTS



A notre maître et président de thèse

Mr. Yahya CHERRAH

Vous nous faites un grand honneur en acceptant la présidence de notre jury de thèse, nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail et être membre de notre jury
Votre compétence, vos qualités humaines et surtout la clarté de votre enseignement ont suscité en nous une profonde admiration

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre gratitude et notre profond respect

Veillez accepter nos sincères reconnaissances.



À notre maître et rapporteur de thèse

Mr. El Hassane ABDENNEBI

*Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail et d'apporter votre
contribution à ce jury*

*Je tiens à vous remercier pour l'enseignement dispensé et pour vos
conseils avisés*

*Votre encadrement et votre confiance ont été mes moyens de réalisation
pour l'élaboration de ce travail*

*Votre sympathie, votre modestie et vos qualités professionnelles ne
peuvent que susciter l'estime et le respect de tous*

*Vous m'avez toujours réservé un bon accueil malgré vos obligations
professionnelles*

*Veillez trouver ici, Monsieur le professeur, l'expression de ma haute
considération, et de mon profond respect*



A notre maître et membre de jury

Mr. Abdelilah TARIB

*Merci pour la simplicité que vous avez témoigné en acceptant de siéger
parmi notre jury de thèse.*

*Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de notre gratitude et de
notre grande estime.*



A notre maître et membre de jury

Mr. Abdelkader LAATIRIS

Votre assistance parmi les membres du jury de thèse nous honore

beaucoup

Permettez-nous cher professeur de vous exprimer nos remerciements les

plus sincères



LISTE DES ABREVIATIONS

ADME : absorption, distribution, métabolisme, élimination

AMM : autorisation de mise sur le marché

APC : antibiotiques promoteurs de croissance

ARF : antibiotiques régulateurs de flore

ASC : aire sous la courbe

CCRVDF : Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs in Foods

CMI : concentration minimale inhibitrice

CVO : college of veterinarians of ontario

DA : délai d'attente

DANMAP : danish programme for surveillance of antimicrobial consumption and resistance in bacteria from animals

DJA : dose journalière acceptable

DMP : direction des médicaments et de la pharmacie

DPIV : division de la pharmacie et des intrants vétérinaires

EPV : établissements pharmaceutiques vétérinaires

EXT : extravasculaire

F : facteur de biodisponibilité

FAO : food and agriculture organisation

FC : facteur de croissance

FVE : Federation of Veterinarians of Europe

GERMAP : german programme for monitoring the consumption of antimicrobials and the extent of resistances against antimicrobials in human and veterinary medicine

GL : guideline

HAP : hydrocarbure aromatique polycyclique

IM : intramusculaire

INJ : injection

ISO : international organization for standardization

IV : intraveineuse

LMR : limite maximale de résidus

LNCMV : laboratoire national de contrôle des médicaments vétérinaires

MADRPM : ministère de l'Agriculture du développement rural et de la pêche maritime

MSP : ministère de santé publique

MV : médicament vétérinaire

NAHMS: national animal health monitoring system

OIE : organisation internationale des épizooties

OMS : organisation mondiale de la santé

ONSSA : office national de sécurité sanitaire des produits alimentaires

PA : principe actif

PCB : polychlorobiphényles

PER : perfusion

RAM : résistance antimicrobienne

RUMA : Responsible Use of Medicines in Agriculture

SC : sous-cutanée

SCE : service du contrôle et des expertises

SIMV : syndicat de l'industrie du médicament et diagnostic vétérinaires

SNGTV : société nationale des groupements techniques vétérinaires

VICH : coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments vétérinaire

LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

| | |
|--|----|
| Figure 1: Marché pharmaceutique mondiale par zone géographique (en prix producteurs) en 2018 (IQVIA, 2018)..... | 8 |
| Figure 2: Evolution du nombre de sociétés pharmaceutiques nationales (El Oualid, 2020)..... | 9 |
| Figure 3: Evolution du nombre de médicaments vétérinaires de 1986 à 2019 (El Oualid, 2020)..... | 9 |
| Figure 4: Distribution des médicaments vétérinaires selon les principales classes thérapeutiques (El Oualid, 2020) | 10 |
| Figure 5: Distribution des médicaments vétérinaires selon les espèces animales (El Oualid, 2020)..... | 11 |
| Figure 6: Circuit de distribution du MV au Maroc (Asri, 1999) | 12 |
| Figure 7: Différents réservoirs gastriques chez le ruminant | 14 |
| Figure 8: Différentes étapes du devenir du médicament dans l'organisme (D'Alteroche, 2003)..... | 18 |
| Figure 9: Différents sites d'administration intraveineuse chez les animaux | 22 |
| Figure 10: Sites de l'injection intramusculaire chez différents animaux domestiques | 23 |
| Figure 11: Sites de l'injection sous cutanée chez différents animaux domestiques | 24 |
| Figure 12: Administration orale des médicaments chez différents animaux domestiques | 26 |
| Figure 13: Administration intra-articulaire des médicaments..... | 28 |
| Figure 14: Différentes formes galéniques destinées aux administrations parentérales..... | 40 |

| | |
|--|----|
| Figure 15: Différentes formes orales solides contenant une poudre..... | 43 |
| Figure 16: Une spécialité déclinée en plusieurs dosages et tailles de comprimés en fonction du poids du chien | 44 |
| Figure 17: Granulés pour chevaux | 45 |
| Figure 18: Exemple d'un bolus | 46 |
| Figure 19: Administration du bolus par pistolet | 46 |
| Figure 20: Seringue à pâte orale (Kubler, 2005)..... | 47 |
| Figure 21: Différentes formes galéniques à usage cutané..... | 50 |
| Figure 22: Seringue à injection intra-mammaire | 53 |
| Figure 23: Spirale vaginale pour vaches | 54 |
| Figure 24: Système marocain de la pharmacovigilance du médicament vétérinaire | 66 |
| Figure 25: Proposition d'architecture adoptée dans le cadre du plan national de lutte contre la RAM..... | 91 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|--|----|
| Tableau I: Différentes utilisations vétérinaires du médicament | 16 |
| Tableau II : Quelques guides du bon usage des antibiotiques..... | 83 |

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|----|
| INTRODUCTION | 1 |
| CHAPITRE I : GENERALITES SUR LE MEDICAMENT VETERINAIRE | 4 |
| I. Définition du médicament vétérinaire | 5 |
| II. Différentes catégories | 6 |
| III. Spécificités du médicament vétérinaire | 7 |
| VI. Aspect économique | 7 |
| 1. Marché du médicament vétérinaire..... | 7 |
| 2. Classes thérapeutiques et distribution selon les espèces..... | 9 |
| 3. Circuit de distribution au Maroc | 11 |
| CHAPITRE II : PARTICULARITES DES MEDICAMENTS VETERINAIRES | 13 |
| I. Particularités interspécifiques | 14 |
| II. Particularités d'utilisation..... | 15 |
| III. Particularités pharmacologiques | 16 |
| 1. Rappels Pharmacocinétiques | 17 |
| 2. Voies d'administration..... | 20 |
| 3. Absorption..... | 28 |
| 4. Distribution | 32 |
| 5. Biotransformation et élimination | 33 |
| IV. Particularités galéniques..... | 37 |
| 1. Voies parentérales | 39 |
| 2. Voie orale..... | 42 |
| 2.1. Formes solides | 42 |
| 2.2. Formes semi-consistantes par voie orale | 46 |
| 2.3. Formes liquides orales | 47 |
| 3. Formes utilisées par voie cutanée | 48 |

| | |
|---|-----------|
| 4. Formes utilisées par voie intra-mammaire (galactophore) | 53 |
| 5. Formes administrées par voie vaginale..... | 54 |
| 6. Préparations intra-utérines | 55 |
| 7. Formes pour les autres voies..... | 55 |
| CHAPITRE III : QUELQUES ASPECTS REGLEMENTAIRES DU | |
| MEDICAMENT VETERINAIRE | 56 |
| 1. Fabrication, importation, vente et distribution des médicaments vétérinaires | 57 |
| 2. Conditionnement et étiquetage..... | 58 |
| 3. Autorisation de mise sur le marché (AMM) | 59 |
| 4. Les actes pharmaceutiques | 61 |
| 5. Détention et délivrance | 61 |
| 6. Prescription du vétérinaire | 63 |
| 7. Pharmacovigilance vétérinaire | 63 |
| CHAPITRE IV : MEDICAMENT VETERINAIRE ET SANTE PUBLIQUE . | 73 |
| I. Problème des résidus | 74 |
| 1. Notion de résidus | 74 |
| 2. Risques sanitaires | 75 |
| 3. Risques microbiologiques..... | 75 |
| II. Mesures de protection du consommateur..... | 80 |
| 1. Limite maximale de résidus (LMR)..... | 80 |
| 2. Délai d'attente | 81 |
| 3. Surveillance des résidus chimiques (Site ONSSA consulté en 2021) | 81 |
| 4. Surveillance de l'antibiorésistance | 83 |
| CONCLUSION GENERALE | 92 |
| RESUMES..... | 94 |

| | |
|-----------------------------------|----|
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | 98 |
|-----------------------------------|----|

INTRODUCTION

Au Maroc, le secteur de l'élevage occupe une place très importante dans l'économie agricole pour la satisfaction des besoins croissants du consommateur. De ce fait, les pouvoirs publics ne ménagent aucun effort pour la protection de cet élevage et pour l'amélioration de sa productivité. Ainsi, la sécurisation sanitaire du cheptel constitue toujours une préoccupation majeure des services vétérinaires nationaux à cause de l'importance et la diversité des maladies animales. A ce sujet, le médicament vétérinaire joue un rôle très important dans le contrôle et la prévention des maladies animales donc la protection de la santé animale, qui est un enjeu primordial au niveau mondial vu la présence de plusieurs défis :

- L'apparition des nouvelles maladies
- Le changement climatique
- La diffusion des maladies dans des zones géographiques précédemment indemnes

Ces défis imposent la garantie d'accès à des médicaments vétérinaires qui répondent aux normes de qualité, de sécurité et d'efficacité nécessaires, tout en protégeant le consommateur des risques liés à la consommation des denrées alimentaires d'origine animale.

Depuis la promulgation de la loi 21-80 relative à l'exercice à titre privé de la médecine, de la chirurgie et de la pharmacie vétérinaires et son décret d'application du 15 mars 1983, la pharmacie vétérinaire marocaine a connu une évolution. Celle-ci se manifeste dans l'augmentation du nombre des établissements pharmaceutiques distributeurs des médicaments vétérinaires, l'augmentation du nombre de spécialités homologuées et dans le développement du chiffre d'affaires et des investissements dans ce secteur.

Le médicament vétérinaire et le médicament humain ont plusieurs points communs mais aussi des différences qui se traduisent en particularités à plusieurs niveaux : des particularités galéniques, pharmacologiques et au niveau législatif.

Par-ailleurs, l'utilisation des médicaments chez les animaux de rente pose le problème sanitaire de la présence de leurs résidus dans les différentes denrées alimentaires et l'usage des antibiotiques contribue au développement des résistances bactériennes.

Ce travail de thèse se propose d'étudier les différents aspects de l'utilisation des médicaments vétérinaires et les problèmes qui découlent de cet usage. Le manuscrit est divisé en quatre chapitres : le premier traite des données générales sur le médicament vétérinaire, le second aborde les différentes particularités pharmacologiques et galéniques de ce médicament. Dans le troisième chapitre, le lecteur trouvera certains aspects réglementaires. En fin, le quatrième et dernier chapitre est réservé aux impacts éventuels de ce médicament sur la santé publique.

CHAPITRE I : GENERALITES SUR LE MEDICAMENT VETERINAIRE

I. DEFINITION DU MEDICAMENT VETERINAIRE

1. Selon la loi 17-04 qui porte le code du médicament et de la pharmacie dans l'article 1, chapitre 1^{er}, on entend par "médicament", au sens de la présente loi, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

2. Selon la loi 21-80 relative à l'exercice à titre privé de la médecine chirurgie et la pharmacie vétérinaires dans son titre 2 :

Dans l'article 3, on entend par médicament vétérinaire toute substance, composition, préparation extemporanée ou spécialité, présentées comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales ainsi que tout produit pouvant être administré à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions organiques.

Est considéré comme médicament vétérinaire l'aliment médicamenteux défini comme étant tout mélange préparé à l'avance de médicament et d'aliment et présenté pour être administré aux animaux, sans transformation, dans un but thérapeutique, préventif ou curatif.

Toutefois, n'est pas considéré comme médicament vétérinaire l'aliment supplément défini comme étant tout aliment destiné aux animaux contenant, sans qu'il soit fait mention de propriétés curatives ou préventives, certaines substances ou compositions visées à l'alinéa 1er ; la liste de ces substances ou compositions, leur destination, leur mode d'utilisation sont fixés par l'administration.

3. Selon l'Union Européenne

Le médicament vétérinaire est défini comme étant : « Toute substance, composition, préparation extemporanée, ou spécialité présentées comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales ainsi que tout produit pouvant être administré à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques, en exerçant une action pharmacologique, métabolique ou immunologique ».

II. DIFFERENTES CATEGORIES

- Spécialité pharmaceutique à usage vétérinaire

Tout médicament vétérinaire préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale.

- Médicament vétérinaire immunologique

Tout médicament vétérinaire administré en vue de provoquer une immunité active ou passive ou de diagnostiquer l'état d'immunité.

- Autovaccin à usage vétérinaire

Tout médicament vétérinaire immunologique fabriqué en vue de provoquer une immunité active à partir d'organismes pathogènes, provenant d'un animal ou d'animaux d'un même élevage, inactivés et utilisés pour le traitement des animaux.

- Prémélange médicamenteux

Tout médicament vétérinaire préparé à l'avance et exclusivement destiné à la fabrication ultérieure d'aliment médicamenteux. Il n'est pas destiné à être vendu au public sous cette forme de prémélange.

- Aliment médicamenteux

Constitué à partir d'un mélange d'aliment et de prémélange médicamenteux, présenté pour être administré aux animaux sans transformation, dans un but thérapeutique, préventif ou curatif. On se rapproche du médicament propre.

- Médicament vétérinaire antiparasitaire

Tout produit antiparasitaire à usage vétérinaire.

III. SPÉCIFICITÉS DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Le médicament vétérinaire se caractérise par plusieurs critères qui le définissent par rapport aux médicaments destinés à l'homme (Id Sidi Yahia & Drihmer, 2010). Ces critères sont :

- La justification de l'utilisation aussi bien thérapeutique qu'économique.
- La sécurité vis-à-vis des utilisateurs et des consommateurs des produits traités (denrées animales). Ceci exige le respect d'un délai d'attente lors de l'utilisation d'un médicament vétérinaire chez les animaux de rente.
- La cohérence entre la valeur du traitement et la valeur économique de l'animal.
- La multiplicité des espèces et la réponse spécifique aux besoins de chaque espèce pour laquelle il est indiqué.
- La multiplicité des systèmes de production.

VI. ASPECT ÉCONOMIQUE

1. Marché du médicament vétérinaire

Le marché des médicaments vétérinaires est complexe, en raison de la variété des espèces. En 2018, le marché mondial du médicament vétérinaire a dépassé 1046 milliards de dollars de chiffre d'affaires (environ 928 milliards d'euros), en croissance de 5% par rapport à 2017. Le marché Américain (États-Unis) reste le plus important, avec 47.5% du marché mondial, les principaux marchés

européens (Allemagne, France, Italie, Royaume-Uni et Espagne) représentent 23.2% des parts du marché, les pays asiatiques avec 22,5%, l'Amérique latine avec 4.4% et l'Afrique ne représente que 0,5% du marché mondiale (IQVIA, 2018).

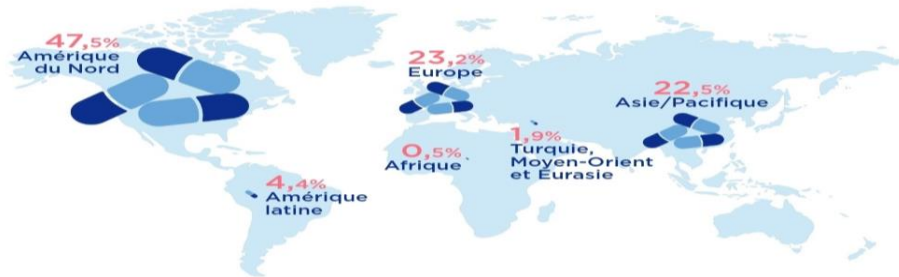


Figure 1: Marché pharmaceutique mondiale par zone géographique (en prix producteurs) en 2018 (IQVIA, 2018)

Au Maroc, depuis la promulgation de la loi n°21-80 relative à l'exercice à titre privé de la médecine, de la chirurgie et de la pharmacie vétérinaires et son décret d'application du 15 mars 1983, le secteur de la pharmacie vétérinaire connaît une évolution importante. Cette évolution s'est traduite par l'élévation du nombre de sociétés pharmaceutiques vétérinaires, l'élévation du nombre de spécialités homologuées, l'évolution du chiffre d'affaires et des investissements dans ce secteur. Le nombre de sociétés pharmaceutiques étaient de moins d'une dizaine en 1986 et passent à plus de 30 sociétés en 2019 (El Oualid, 2020), (figure 2).

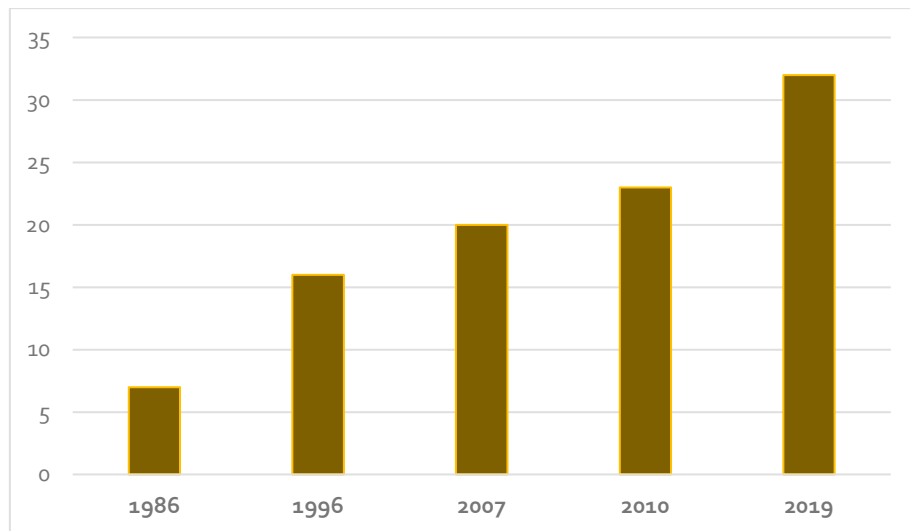


Figure 2: Evolution du nombre de sociétés pharmaceutiques nationales (El Oualid, 2020)

Depuis 1986, le nombre des médicaments vétérinaires a subi une augmentation importante passant de 185 spécialités à 1765 en 2019 (figure 3).

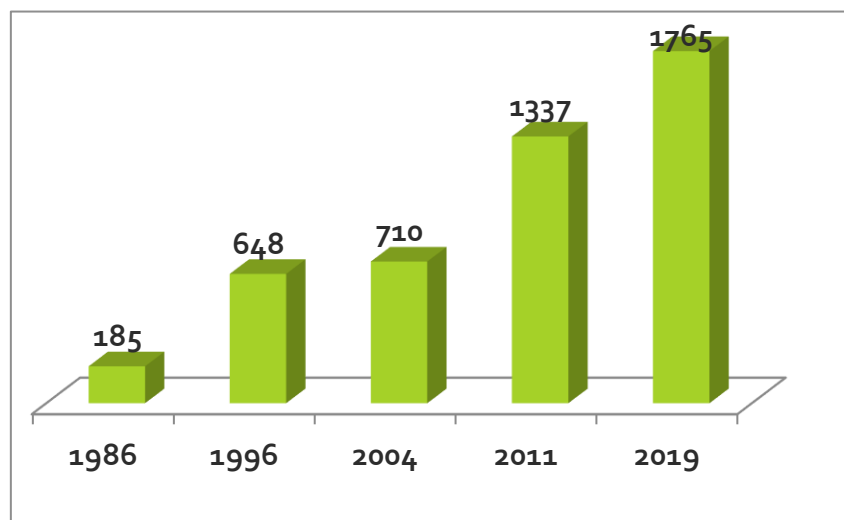


Figure 3: Evolution du nombre de médicaments vétérinaires de 1986 à 2019 (El Oualid, 2020)

2. Classes thérapeutiques et distribution selon les espèces

Selon les listes positives de l'ONSSA exploitée en octobre 2019, les spécialités vétérinaires homologuées au Maroc contiennent 32 % d'antibactériens, 25 % de

vaccins, 19 % d'antiparasitaires, 4,7 % d'anti-inflammatoires et 19,15 % de médicaments divers (vitamines, hormones, oligoéléments, anesthésiques, etc.) (Figure 4).

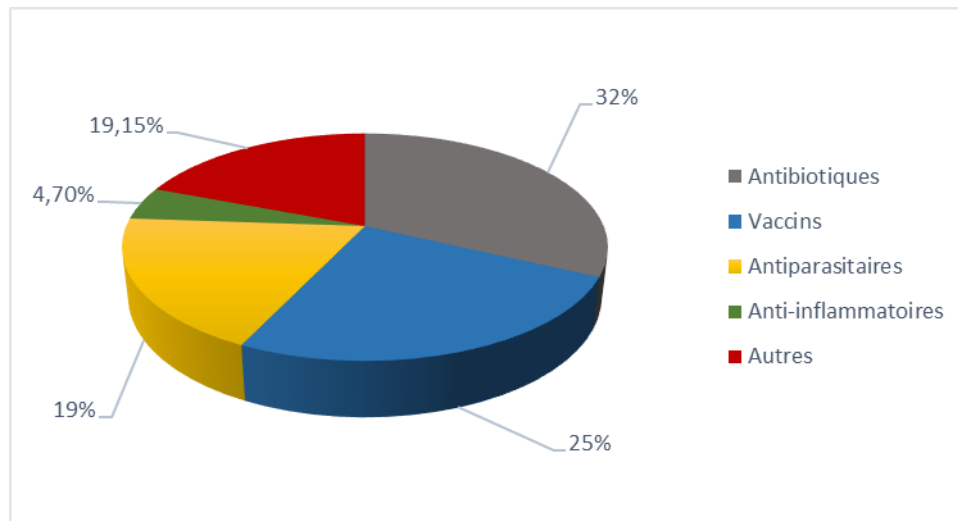


Figure 4: Distribution des médicaments vétérinaires selon les principales classes thérapeutiques (El Oualid, 2020)

A titre de comparaison, selon le Syndicat de l'Industrie du Médicament et Diagnostic Vétérinaires, les spécialités vétérinaires homologuées en France en 2017 contiennent 9 % d'anti-infectieux, 19 % de vaccins, 15 % de petfood, 13% d'ectoparasites, 8 % d'antiparasitaires internes, 7% de produits topiques, 7% d'endectocides et 22% d'autres classes de médicaments.

Toujours selon El Oualid (2020), la distribution de ces médicaments montre que 52 % des médicaments sont destinés aux bovins, 48,1 % à la volaille, 40,5 % aux petits ruminants, 19,2 % aux équidés, 16,7 % aux animaux de compagnie, 7,1 % aux lapins et seulement 0,9 % aux dromadaires (figure 5).

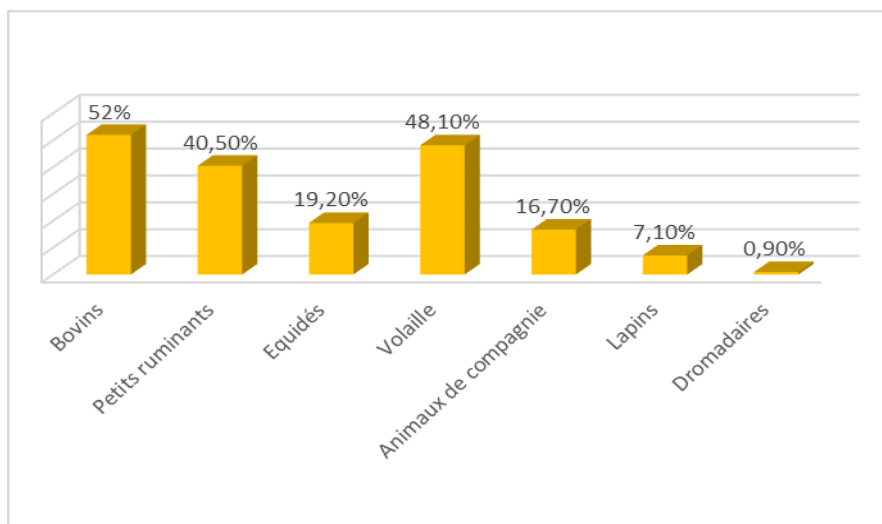


Figure 5: Distribution des médicaments vétérinaires selon les espèces animales (El Oualid, 2020)

3. Circuit de distribution au Maroc

Actuellement, le marché des médicaments vétérinaires penche vers les animaux de rente. La filière du médicament vétérinaire comprend trois étages distincts, qui sont en relation étroite les uns avec les autres.

Le premier niveau, constitué par les firmes pharmaceutiques qui drainent des activités de recherche et de développement des nouvelles molécules. Celles-ci s'occupent également de la commercialisation du produit et de sa promotion. Il est à noter que souvent, ces firmes sont des filiales de grands groupes fabricants également du médicament à usage humain.

Au deuxième niveau, on trouve les centrales de distribution, qui ont pour rôle d'approvisionner les différents ayants droit en médicament.

Le troisième niveau comprend les ayants droit : les vétérinaires, les pharmaciens et les groupements agréés d'éleveurs, qui tiennent le rôle de détenteurs de médicament vétérinaire au détail aux utilisateurs finaux (Chennaoui, 2011).

Le circuit de distribution du médicament vétérinaire est schématisé dans la figure suivante :

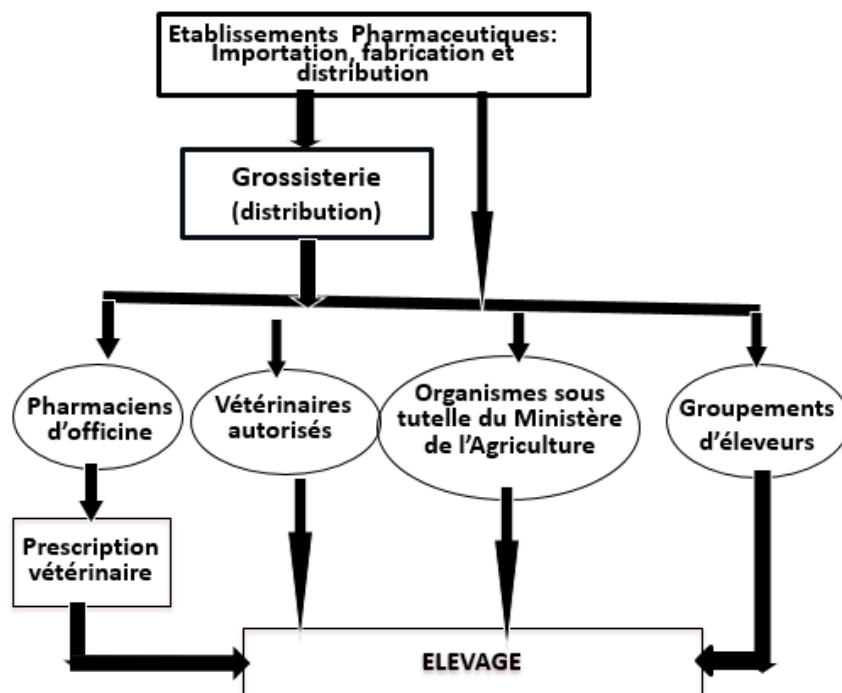


Figure 6: Circuit de distribution du MV au Maroc (Asri, 1999)

CHAPITRE II : PARTICULARITES DES MEDICAMENTS VETERINAIRES

I. PARTICULARITES INTERSPECIFIQUES

Il existe des différences, parfois énormes entre les espèces animales, du point de vue de l'anatomie, la physiologie et du métabolisme. Ces différences impliquent des variations importantes concernant la pharmacocinétique et, par conséquent, les indications et les posologies des médicaments.

Par exemple, Les ruminants (bovins, ovins, caprins) ont la particularité de posséder trois compartiments appelés "pré-estomacs", placés en avant de la caillette, laquelle est l'équivalent de l'estomac du monogastrique (figure 7). Le rumen (ou panse) est le plus volumineux des pré-estomacs (environ 100 litres chez un bovin adulte pesant de 500 à 600 kg) ; il représente plus de 90% de leur volume total. (Roger, 2005).

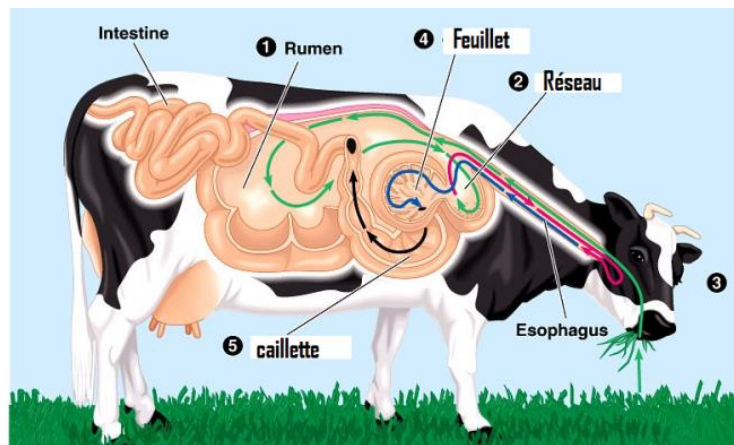


Figure 7: Différents réservoirs gastriques chez le ruminant

Le volume important du rumen des ruminants constitue un important facteur de dilution et donc une forte réduction du gradient de concentration, réduisant ainsi, la biodisponibilité des médicaments. Le rumen est abrité aussi, par une flore microbienne importante qui peut inactiver complètement certains médicaments administrés par voie orale.

D'autres exemples illustrent les variations interspécifiques de l'utilisation des médicaments en médecine vétérinaire à savoir :

- Le cheval est un animal qui ne tolère pas bien certains médicaments (comme les macrolides) et il est très sensible à la toxicité des antibactériens ionophores.
- Le chien tolère le paracétamol, alors que ce produit est très toxique chez le chat, espèce chez lequel il est métabolisé en dérivés méthémoglobinisants (Maissat, 2000).
- Le mouton est très sensible à la toxicité du cuivre, alors que cet élément est bien toléré chez d'autres espèces animales comme la volaille par exemple.

II. PARTICULARITES D'UTILISATION

Par rapport à la médecine humaine où les médicaments sont essentiellement utilisés à des fins thérapeutiques et certains à des fins préventives (vaccins), ce médicament est utilisé pour plusieurs buts (Tableau I) :

- Thérapeutique : traitement individuel ou collectif des animaux malades (antibiotiques, antiparasitaires, etc.).
- Métaphylactique : traitement des animaux à la fois malades et sains
- Prophylactique : traitement collectif pour prévenir une maladie probable ou des phénomènes de carence.
- Zootechnique : utilisation souvent d'additifs pour améliorer la croissance ou les productions animales.
- Utilisation pour le diagnostic de certaines maladies.

Tableau I: Différentes utilisations vétérinaires du médicament

| Utilisations | Objet |
|---|--|
| Thérapeutiques (curatives) Antibiotiques, Antiparasitaires, Anti-inflammatoires, etc., | - Traitement individuel ou collectif des animaux malades. - Utilisation limitée ou occasionnelle et à un nombre limité d'individus. |
| Métaphylactiques Antibiotiques, Antiparasitaires, Anti-inflammatoires, etc. | - Traitement des animaux à la fois malades et sains - Destinés à un grand nombre d'animaux |
| Prophylactiques (préventives, maladies, carences) Vaccins, Antibiotiques, Antiparasitaires, Vitamines, oligo-éléments, etc. | - Traitement collectif pour prévenir une maladie probable. - Destinés à un grand nombre d'animaux |
| Zootechniques: Additifs (améliorer les productions) Vitamines, Oligoéléments, Promoteurs de croissance | - Pour améliorer la croissance ou la production animale. - Destinés à un grand nombre d'animaux |
| Diagnostic Tuberculine et autres | individuel ou collectif |

Ces différentes utilisations ont pour objectif de (i) guérir et prévenir les maladies des animaux et assurer leur bien-être, (ii) contribuer au développement et à l'amélioration des productions animales, (iii) protéger la santé publique des maladies zoonotiques transmissibles à l'homme, (iv) d'assurer la sécurité sanitaire des denrées alimentaires d'origine animale et garantir leur qualité et (v) Contribuer à la protection et à la préservation de la faune sauvage et de l'environnement.

III. PARTICULARITES PHARMACOLOGIQUES

La pharmacologie vétérinaire couvre tous les aspects de l'utilisation des substances chimiques et biologiques pour traiter les maladies des animaux. Les principes de base d'action du médicament vétérinaire sont fondamentalement similaires à ceux de la pharmacologie des médicaments destinés à l'homme puisque les médicaments retenus pour usage humain ont été testés initialement

chez l'animal, notamment le rat et le chien, et qu'il y a globalement une bonne concordance entre ce que l'on observe chez l'animal et chez l'homme (Kubler, 2005). Toutefois, des différences anatomiques, physiologiques et métaboliques des espèces animales entraînent certaines spécificités soit d'ordre pharmacocinétique, soit d'ordre pharmacodynamique. De plus, Il existe un certain nombre de domaines spécialisés qui reflètent les aspects uniques de la médecine vétérinaire, comme chez les animaux aquatiques, zoologiques et aviaires, ainsi que les aspects de la réglementation relative aux animaux de compétition et à l'usage de drogues chez les animaux producteurs de denrées destinées à la consommation humaine.

1. Rappels Pharmacocinétiques

Après l'administration, les quatre processus physiologiques clés qui régissent le devenir du médicament dans l'organisme animal sont l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination (processus ADME) (figure 8).

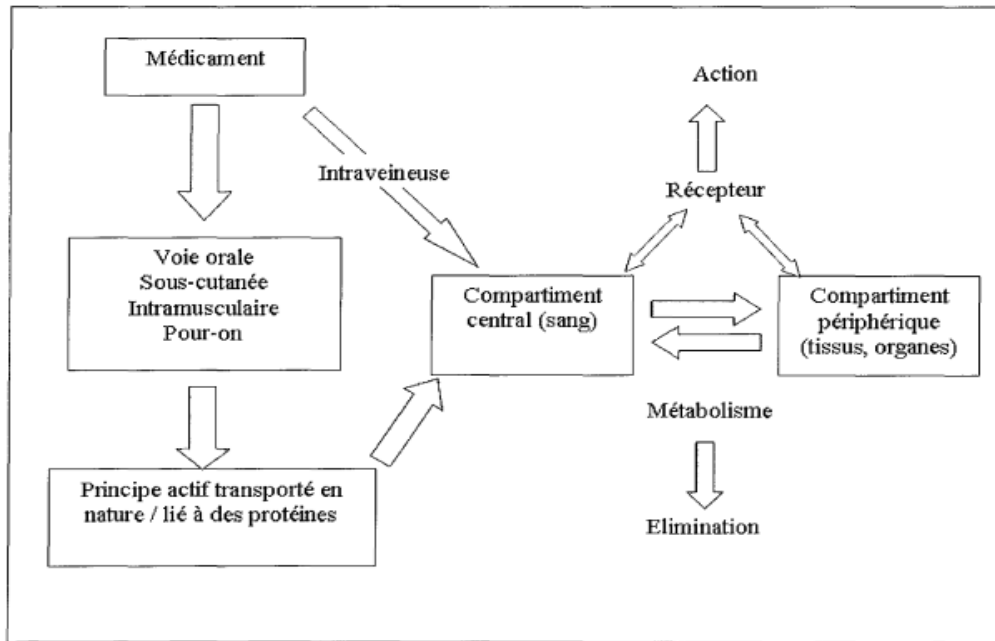


Figure 8: Différentes étapes du devenir du médicament dans l'organisme (D'Alteroche, 2003)

Pour bien apprécier les processus ADME régissant le devenir des médicaments chez les animaux, les différentes étapes doivent être définies et bien quantifiées, en utilisant des paramètres pharmacocinétiques adéquats. La maîtrise théorique de ces étapes est fondamentale sur le plan pratique : l'importance et la vitesse d'absorption conditionnent la voie d'administration et la forme pharmaceutique à utiliser. Le pouvoir de diffusion de la molécule choisie est en relation directe avec sa posologie et son activité *in vivo*. Les biotransformations et l'élimination déterminent la durée d'activité, ce qui permet d'établir le schéma posologique (rythme d'administration) et de connaître la nature et les teneurs des résidus du médicament dans différents tissus et liquides biologiques. Ce dernier aspect détermine le délai qu'il convient d'observer entre la dernière administration du médicament et l'abattage des animaux ou la consommation du lait et des œufs (délai d'attente) (Abdennebi, 2006).

• **Absorption** (résorption) : est le passage d'un médicament dans la circulation générale à partir de son lieu d'administration. Les différentes formes pharmaceutiques sont adaptées aux voies d'administration, elles-mêmes choisies en fonction des objectifs thérapeutiques recherchés. En cas d'administration intraveineuse, le médicament sera très vite actif car directement injecté dans la circulation générale. Le terme d'absorption est réservé à la résorption après administration extravasculaire (voie orale, intramusculaire, sous-cutanée, etc.). Au plan pharmacocinétique, l'absorption d'un médicament est évaluée, expérimentalement, par son facteur (F) de « biodisponibilité », qui se définit comme étant la fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint. Il s'agit, en effet, d'administrer le médicament, tout d'abord par voie IV, puis par une voie extravasculaire à un nombre d'animaux d'une espèce donnée, puis de faire des prélèvements de sang à divers intervalles de temps, pour y doser le médicament, et, éventuellement, ses métabolites. Les données obtenues permettent le calcul de l'ASC des concentrations sanguines en fonction du temps et la biodisponibilité est calculée par la formule suivante (Shargel & Yu, 1985) :

$$F = [(ASC)_{ext} / (Dose)_{iv}] \times [(ASC)_{iv} / (Dose)_{ext}] \times 100$$

$(Dose)_{iv}$ est la dose injectée du médicament par voie IV.

$(Dose)_{ext}$ est la dose injectée par voie extravasculaire.

$(ASC)_{iv}$ et $(ASC)_{ext}$ correspondent aux aires sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps, obtenues par les deux voies.

Elles sont calculées par la méthode des trapèzes.

L'absorption est incomplète lorsque la valeur de F est inférieure à 100%.

- **Distribution** : Après avoir été introduit dans l'organisme, le médicament va se répartir dans l'organisme via la circulation sanguine. Le médicament est alors solubilisé dans le plasma ou bien il utilise des protéines du sang comme transporteur. La cible une fois atteinte, le médicament y exerce son action pharmacologique.

- **Biotransformation** (ou métabolisation) : une fois dans l'organisme, le médicament subit des transformations réalisées grâce à des processus enzymatiques aboutissant à des métabolites. Le foie, en raison de sa richesse en enzymes, joue le rôle primordial, bien que d'autres organes ou tissus (tube digestif, poumons, reins...) contribuent eux aussi, mais de façon moins importante.

- **Elimination** ou excrétion des médicaments et de leurs métabolites : elle est assurée par diverses voies dont la plus importante est la voie urinaire, puis les voies biliaire et pulmonaire. Le médicament et/ou ses métabolites peuvent également s'éliminer dans le lait et les œufs, chose qui est prise en considération en matière de résidus et de leurs effets éventuels sur la santé publique.

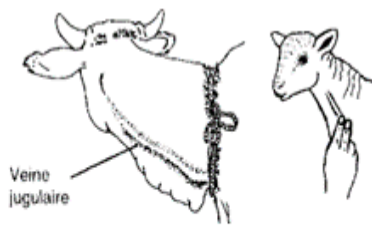
2. Voies d'administration

a. Voies parentérales

En médecine vétérinaire, les voies parentérales majeures pour l'administration des antibactériens sont l'intraveineuse (IV), l'intramusculaire (IM) et la sous-cutanée (SC). Dans ces cas, on utilise un soluté injectable qui assure la pénétration du médicament dans l'organisme. Cependant, pour des raisons de toxicité ou de propriétés irritantes certains médicaments sont contre-indiqués par voies parentérales ou doivent être utilisés avec précaution. De plus, les médicaments utilisés par ces voies nécessitent une asepsie stricte pour prévenir toute infection exogène.

- Voie intraveineuse (IV)

Cette voie est souvent utilisée en cas d'urgence (infection aiguë grave), qui nécessite une action médicamenteuse immédiate. Elle constitue a priori la voie la plus efficace lorsqu'un médicament doit agir de façon « systémique » pour atteindre un foyer infectieux ou, puisque le médicament parvient alors directement et en totalité là où il est supposé agir. Toutefois, la voie IV est la plus dangereuse dans la mesure où toute erreur de posologie peut entraîner des conséquences néfastes pour l'animal (choc, collapsus cardiaque). Elle permet d'obtenir un effet intense et immédiat. Il est aussi à noter que la voie IV est difficile à réaliser chez certaines espèces à cause de leur format (chat) ou à des particularités anatomiques (porc), elle n'est pas concevable dans les élevages de groupe (volailles, jeunes bovins) pour un traitement collectif. (Kubler, 2005). La figure suivante montre les différents sites d'administration intraveineuse des médicaments chez certaines espèces animales.



IV chez les bovins



IV chez le cheval



IV chez le chien



Perfusion IV chez le chat

Figure 9: Différents sites d'administration intraveineuse chez les animaux

- Voie intramusculaire

Il s'agit de l'administration du médicament dans le liquide interstitiel d'une masse musculaire. C'est la voie la plus fréquemment utilisée pour la quasi-totalité des médicaments. En effet, elle permet une absorption rapide des principes actifs (5 à 30 min), surtout ceux qui sont présentés sous forme de solutions aqueuses.

La voie intramusculaire est la voie de choix pour l'administration des médicaments à effet retard comme la pénicilline procaine, la tétracycline longue action, etc. Elle a toutefois, quelques inconvénients, à savoir des réactions locales pouvant aller de la simple irritation à la nécrose plus ou moins grande du lieu d'injection. La figure suivante montre les différents sites d'injection IM

selon les espèces animales. A noter que chez le cheval, les muscles de la croupe sont souvent préférés à ceux de l'encolure.



Sites des injections IM chez les bovins



Sites des injections IM chez le cheval



Site de l'injection IM chez le chien



Site de l'injection IM chez le chat

Figure 10: Sites de l'injection intramusculaire chez différents animaux domestiques

- Voie sous-cutanée

Dans ce cas, le médicament est administré dans le liquide interstitiel du tissu sous-dermique. Un grand nombre de préparations de médicaments sont administrables par cette voie. L'absorption est également rapide, mais elle est

relativement lente par rapport à l'IM. Cette voie d'administration est très largement employée pour les sérums et les vaccins.

Des médicaments irritants ou à pH acide ou basique entraînent des douleurs, des inflammations, voire des nécroses tissulaires au niveau du site d'injection (cas de préparations fortement basiques des sulfamides).



Sites des injections sous cutanées chez le bovin, chien et chat

Figure 11: Sites de l'injection sous cutanée chez différents animaux domestiques

b. Voies entérales

- Voie orale

Cette voie est parmi les plus utilisées pour l'administration des médicaments, soit en tant que tels, soit via l'eau de boisson ou l'alimentation. Cette voie présente plus de sécurité et elle est très pratique, surtout en cas de traitement de masse (aviculture par exemple). Cependant, certains médicaments ne doivent pas être administrés par cette voie. En effet, certains se dégradent au pH acide stomacal ou se transforment par la flore gastrique, d'autres entraînent des effets indésirables. De plus, la microflore est très sensible aux agents antimicrobiens et l'utilisation des anti-infectieux est d'une façon générale formellement contre-indiquée, sous peine de provoquer des indigestions sévères voire mortelles du fait de la libération massive d'endotoxines (Chargois, 1985). Toutefois, chez le veau pré-ruminant, la flore du rumen n'est pas développée, les possibilités de

traitement par voie orale sont donc très larges : prémélanges médicamenteux, poudres ou solutions orales, bolus, pâtes orales (Ruckebusch & Toutain, 1982).

Ainsi, la pénicilline G se dégrade facilement sous l'action de l'acidité gastrique et des pénicillinases du tube digestif. L'administration orale des lincosamides (lincomycine, clindamycine) provoque une diarrhée mortelle, due à la prolifération du *Clostridium difficile*, chez le lapin (Borriello & Carman, 1983), une colite hémorragique chez le cheval et une inappétence, diarrhée et cétose chez les ruminants (Prescott & Baggot, 1988).

Des exemples de systèmes d'administration des médicaments par voie orale comprennent des solutions et suspensions, pilules, comprimés, bolus pour les animaux destinés à l'alimentation, gélules, granulés et libération prolongée par dispositifs mécaniques pour ruminants. L'obstacle majeur rencontré en médecine vétérinaire est l'énorme diversité des espèces et leurs différentes anatomie et physiologie, ce qui entraîne des différences majeures entre les espèces dans les stratégies et l'efficacité de l'administration orale des médicaments. C'est souvent apprécié mais négligé lorsque les données sur les animaux de laboratoire sont extrapolées aux humains.

Chez le cheval en plus de la voie orale directe, l'administration orale des médicaments se fait souvent par une voie naso-oesophagienne.



Figure 12: Administration orale des médicaments chez différents animaux domestiques

- Voie intragastrique

Dans ce cas, le médicament est directement placé dans l'estomac ou dans le rumen des animaux en utilisant une sonde gastrique adaptée.

c. Voies locales

Il s'agit de toute voie utilisée dans le but d'atteindre une concentration efficace du médicament au niveau du site d'application et des tissus voisins. Elles sont largement employées, notamment dans le traitement des mammites et des métrites. Ce sont souvent des préparations anti-infectieuses associées ou non à des anti-inflammatoires. Dans les cas graves où les animaux malades qui manifestent des symptômes généraux, le traitement local doit s'accompagner d'un traitement général (Laval, 2003). Cependant, il faut garder à l'esprit que, même administré localement, une partie du médicament s'absorbe et atteint la circulation générale.

- Voie cutanée

Plusieurs médicaments, notamment les antibactériens, sont disponibles sous forme de pommades, solutions ou sprays pour traiter les infections cutanées. C'est le cas de la chlortétracycline, de la néomycine, du chloramphénicol, des polymyxines, etc.

- Voie ophtalmique

Pour le traitement des infections oculaires, on a recours à l'utilisation de collyres ou pommades essentiellement à base d'antibiotiques et d'antiinflammatoires.

- Voie intra-utérine

Le médicament (antibactériens), sous forme solide (oblets) ou en solution, est placé dans l'utérus dans le but d'un traitement local des métrites.

- Voie intra-mammaire

L'antibactérien est injecté directement dans la glande mammaire via le canal du trayon. C'est la méthode la plus utilisée pour le traitement des mammites en plus, bien entendu, du traitement systémique en cas de mammites aiguës.

- voie interarticulaire

C'est l'administration directe du médicament dans l'articulation. Cette voie est utilisée chez le chien pour le traitement des boiteries d'origine arthrosique. Également utilisée chez le cheval contre les pathologies articulaires. Dans ces cas les préparations doivent être stériles, afin d'éviter d'introduire un microbe dans l'articulation. Le deuxième risque est de léser l'articulation avec l'aiguille, qui peut, par exemple, se casser dans l'articulation si le cheval se défend.



Figure 13: Administration intra-articulaire des médicaments

3. Absorption

À l'exception de l'administration IV, où le médicament est directement injecté dans la circulation sanguine, les autres voies d'administration impliquent le mouvement du médicament de son site d'administration vers les capillaires sanguins. Une fois dans le sang, on considère que le médicament est absorbé.

3.1. Absorption après administrations parentérales (IM, SC)

La vitesse du passage du médicament dans le sang est déterminée principalement par la vascularisation du site d'injection et de la liposolubilité du composé utilisé. Le recours à un soluté injectable assure toujours une pénétration rapide de l'antibactérien dans l'organisme puisqu'elle s'effectue souvent dans les 30 min après l'administration.

Des préparations longue-action ont été préparées dans le but d'augmenter la durée des concentrations thérapeutiques efficaces dans le sang. Ainsi, la modification de la forme galénique de certains antibactériens (procaïne-pénicilline G, benzathine-pénicilline, amoxicilline trihydrate) ou l'utilisation de certains solvants huileux (oxytétracycline base dans le 2-pyrrolidone) entraîne une absorption retardée et, par conséquent, une activité plus prolongée dans le

temps (Baggot, 1980). Ces préparations règlent le problème des ré-administrations fréquentes, non pratiques en médecine vétérinaire.

3.2. Absorption suite à l'administration orale

Les médicaments administrables par cette voie peuvent être sous formes de solutions, de suspensions ou solides. Dans l'estomac, l'absorption est généralement faible car la surface d'échange est moins importante et le temps de transit est réduit. En revanche, l'absorption est bien meilleure dans l'intestin grêle, du fait de l'importance de l'irrigation sanguine et de la surface de contact avec le médicament (villosités).

L'absorption digestive des médicaments varie énormément en fonction de leur résistance à l'acidité de l'estomac ou à la dégradation enzymatique de la flore bactérienne gastrique, et de leur capacité propre à traverser la muqueuse digestive (Milhaud, 1973). Par exemple, la benzylpénicilline (pénicilline G) ne se donne pas par voie orale, car elle est rapidement détruite en milieu acide de l'estomac et par les pénicillinases gastriques. L'absorption de l'oxytétracycline, de la chlortétracycline et de la tétracycline est inégale et incomplète à cause de leur pouvoir de chélater les ions bivalents pouvant être présents dans le tube digestif.

Par ailleurs, Les aliments peuvent aussi modifier l'absorption des médicaments et peuvent avoir même des effets opposés pour plusieurs médicaments. En fonction des propriétés physicochimiques du médicament, l'administration avec de la nourriture peut augmenter ou diminuer considérablement l'absorption.

Les effets de la nourriture ne dépendent pas des médicaments seulement, mais dépendent aussi des espèces, cela se présente dans la différence entre le comportement de recherche de nourriture continu des ruminants et quelques

autres omnivores et les habitudes alimentaires périodiques des carnivores prédateurs. (John Wiley & Sons, 2018)

En antibiothérapie, l'alimentation influe beaucoup sur la biodisponibilité de certains antibactériens comme la pénicilline V, les macrolides, les synergistines, les lincosamides et la rifampicine qui doivent être donnés à jeun (Coquin, 1978). À cause de leur faible solubilité dans les lipides et de leur présence en grande partie sous forme ionisée, la sulfaguanidine, les aminosides et les polymyxines sont très faiblement absorbés au niveau du tube digestif. En conséquence, l'administration orale de ces substances ne peut pas être envisagée dans le cas de traitement des infections systémiques ou urinaires (Baggot, 1980).

3.3. Influence de l'espèce

En médecine vétérinaire, il existe une grande différence entre les ruminants et les monogastriques en ce qui concerne l'absorption des médicaments administrés par voie orale. À cause du volume important du rumen et de sa richesse en flore microbienne, l'absorption des médicaments se fait généralement d'une façon lente (Bevill, 1988). Le retard d'absorption chez les ruminants est dû au temps relativement important qu'il faut à l'ingesta pour atteindre la portion intestinale. Par conséquent, l'administration orale des médicaments à ces animaux n'est pas utile dans le cas où une action immédiate du médicament serait désirée. De plus, plusieurs médicaments, dont certains antibactériens, sont inactivés par la flore du rumen. C'est le cas très connu du chloramphénicol qui est attaqué par les nitroréductases du rumen, ce qui diminue considérablement son activité antibactérienne. L'administration orale du chloramphénicol n'a donc aucune valeur thérapeutique chez les ruminants adultes ou les veaux âgés de plus de 9 semaines (De Corte-Baeten & Debackere, 1975 ; 1979).

Ainsi, les particularités physiologiques à prendre en considération dans l'absorption des médicaments chez les polygastriques (ruminants) sont (Ruckebusch & Toutain, 1982) :

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

Deux autres limitations sont à prendre en considération concernant l'utilisation des médicaments chez les animaux. La première limitation concerne l'impossibilité d'utiliser le système cellulosique chez les ruminants en raison de la capacité des microbes du rumen de digérer la matrice cellulosique normalement inerte qui contrôle les taux d'administration des médicaments. La seconde se pose en raison du temps de transit gastro-intestinal plus court chez les petits carnivores, tels que les chats et les chiens domestiques, comparés aux humains puisqu'ils ont des temps de transit égaux à la moitié de ceux des humains, la libération du médicament peut encore se produire même après que le comprimé a été éliminé dans les selles. D'autres exemples incluent l'ouverture pylorique plus étroite chez les chiens, par rapport aux humains, qui peut

augmenter la rétention gastrique de certaines doses de médicaments. (John Wiley & Sons, 2018)

4. Distribution

L'efficacité des médicaments ne peut être obtenue que dans le cas où le composé utilisé parvient, et en concentration adéquate, au site de l'infection qui peut se localiser dans différentes parties de l'organisme. La diffusion des médicaments dans l'organisme obéit aux règles de passage à travers les membranes biologiques. Les principaux paramètres à considérer sont (Abdennebi, 2006) :

- le gradient de concentration sang-tissu,
- les caractéristiques physico-chimiques du composé (notamment son poids moléculaire, son degré d'ionisation au pH sanguin et sa liposolubilité),
- le débit sanguin au niveau de l'organe,
- la nature des barrières à franchir,
- les affinités tissulaires spécifiques.

Par ailleurs, certains médicaments présentent une affinité particulière pour certaines parties de l'organisme. En effet, les tétracyclines se concentrent beaucoup plus au niveau du tissu osseux, la streptomycine dans le parenchyme rénal et les aminosides dans l'oreille interne. La barrière hémocérébrale est particulièrement difficile à franchir. Le chloramphénicol et certains sulfamides la traversent facilement alors que, pour la majorité des antibactériens, la diffusion dans le cerveau se fait à des teneurs très faibles, mais qui peuvent être améliorées en cas de méningite.

L'évaluation de la distribution des médicaments dans l'organisme se fait, expérimentalement, par la détermination de leur volume apparent de distribution. Il s'agit d'un paramètre pharmacocinétique qui n'a pas de

signification physiologique, mais qui donne une indication sur l'ampleur de diffusion du médicament. Le volume de distribution est habituellement exprimé en l/kg de façon à pouvoir comparer les valeurs pour les animaux de poids différents. Un volume de distribution de 0,045 l/kg (4,5% du poids corporel) suggère que le médicament reste dans le compartiment plasmatique. Une valeur de 0,33 l/kg indique que le médicament pénètre dans le secteur intracellulaire. Au-delà de 0,6 l/kg, on considère que le médicament est distribué dans la totalité du volume liquidien de l'organisme. Quand ce paramètre est supérieur ou égal à 1 l/kg (cas des tétracyclines), cela indique une séquestration du médicament dans certains tissus de l'organisme (Baggot, 1980 ; Shargel & Yu, 1985).

5. Biotransformation et élimination

En se diffusant dans l'organisme, les médicaments vont subir deux processus majeurs, à savoir la biotransformation et l'excrétion. La biotransformation est la modification de la structure chimique du médicament par action enzymatique. Le plus souvent, le résultat de ce phénomène est la transformation de substances liposolubles en composés plus polaires (souvent inactifs) pour permettre leur excrétion par le rein.

Le foie est responsable à la fois de la biotransformation et l'excrétion biliaire. Dans de nombreuses manières, le foie doit être considéré comme deux organes, l'un englobant le métabolisme et l'autre l'excrétion biliaire.

La localisation et la biotransformation des médicaments dans le foie dépendent de nombreux facteurs associés à la fois au système biologique et au médicament lui-même. Ces facteurs comprennent les propriétés biologiques du foie (composition chimique, activité relative des principales enzymes du métabolisme des médicaments, volume hépatique/taux de perfusion...) ainsi que les propriétés physico-chimiques du médicament (pKa, liposolubilité, masse

moléculaire). D'un point de vue quantitatif, le foie est le principal organe du métabolisme des médicaments.

On distingue deux phases de biotransformation (Baggot, 1980 ; Gray, 1983) :

- La phase I : est la transformation d'un médicament, relativement non polaire, en un métabolite plus polaire en démasquant ou en créant un groupement polaire sur sa molécule (réactions non synthétiques).
- La phase II : est la conjugaison du groupement polaire de la substance médicamenteuse ou de son métabolite de la phase I avec une molécule endogène pour donner un composé encore plus polaire souvent chargé ou ionisé (réactions synthétiques).

La plupart des médicaments subissent successivement les deux phases de la biotransformation avant d'être excrétés. Certains sont entièrement ou partiellement éliminés seulement après la phase I ou seulement après la phase II. Ces biotransformations ont lieu essentiellement au niveau du foie mais aussi, et à un degré moindre, dans le sang et le tube digestif. L'importance et la nature des réactions impliquées varient selon la nature du composé et l'espèce animale. Par exemple, les pénicillines n'ont pas le pouvoir de pénétration à l'intérieur des cellules hépatiques. De ce fait, elles ne sont pas, ou très peu, dégradées par le foie (Yao & Moellering, 1995). De même, les aminosides, composés hydrophiles, ne subissent pas de métabolisme hépatique (Barragry, 1994). En revanche, les antibactériens relativement liposolubles et à localisation tissulaire, comme les phénicolés, les tétracyclines et les macrolides, subissent des transformations plus ou moins importantes (Prescott & Baggot, 1988 ; Yao & Moellering, 1995). L'effet de l'espèce est aussi à prendre en considération. En effet, chez les ruminants, certains médicaments sont largement biotransformés par la flore microbienne du rumen. Le chat, déficient du glucoronyltransférase,

ne métabolise pas bien les médicaments par glucoronoconjugaison. Chez cet animal l'administration de certains médicaments, comme l'aspirine, pourrait être toxique. Le paracétamol est relativement bien toléré chez le chien, bien qu'il soit peu employé. En revanche, il est très toxique chez le chat, espèce chez lequel il est métabolisé en dérivés méthémoglobinisants. Un comprimé à 500 mg peut ainsi suffire à tuer un chat (Maissat, 2000).

Le métabolisme des médicaments aboutit souvent à un (des) métabolite(s) inactif(s), qui change le type du récepteur affecté, et donc l'affinité médicament-récepteur ou l'effet pharmacologique. En revanche, certains médicaments peuvent être activés soit à partir d'une forme inactive (prodrogue) à un médicament actif, ou d'une forme active (par exemple, la mépéridine) en un métabolite actif (normépéridine) avec une activité/toxicité similaire.

Par conséquent, le métabolisme des médicaments peut réduire ou améliorer l'effet du médicament, créer une autre activité, ou même provoquer une toxicité. La voie ultime pour l'élimination des médicaments du corps est le rein. Les médicaments peuvent également être éliminés dans la bile, la sueur, la salive, les larmes, le lait et les œufs. Cependant, pour la plupart des médicaments thérapeutiques, ces dernières voies ne sont généralement pas quantitativement importantes en tant que mécanismes de réduction de la charge corporelle totale du médicament.

5.1. Élimination rénale

C'est la voie majeure de l'excrétion des médicaments et fait intervenir les trois fonctions du rein : la filtration glomérulaire, la réabsorption et la sécrétion tubulaire. En principe, toute substance dont le poids moléculaire est ≤ 60 kDa ou 70 kDa est filtrée par le glomérule. Le degré de solubilité des lipides et l'étendue de l'ionisation dans le sang déterminent combien du médicament sera excrété par

le rein. Pour les médicaments qui sont d'abord biotransformés par le foie, les métabolites sont ensuite excrétés par le rein dans l'urine. Le rein a également été l'organe excréteur le plus étudié en raison de l'accessibilité de l'urine à la collecte et à l'analyse. De nombreux principes utilisés par les pharmacologues pour quantifier la fonction des organes excréteurs, en particulier la clairance, ont été développés à l'origine par des physiologistes du rein pour évaluer de manière non invasive la fonction rénale.

Là aussi, il y a certaines différences interspécifiques importantes à prendre en considération. Par exemple, les sulfamides et les fluoroquinolones, facilement éliminés chez les herbivores à pH urinaire légèrement basique, peuvent se précipiter, sous forme de cristaux dans les voies urinaires des carnivores ayant un pH urinaire légèrement acide. Dans certains cas, cette cristallurie entraîne une oligurie, voire anurie, hématurie, etc.

5.2. Excrétion biliaire

L'excrétion des médicaments par la bile a lieu en trois étapes principales (Abdennebi, 2006) :

- diffusion passive ou transport actif des médicaments du sang vers les hépatocytes,
- diffusion passive ou transport actif des médicaments et de leurs métabolites des hépatocytes vers les canalicules biliaires,
- déversement du contenu de la bile dans le duodénum.

Une fois dans le duodénum, les médicaments et/ou leurs métabolites peuvent être soit éliminés dans les fèces, dans le cas de composés polaires, soit réabsorbés via la circulation portale et sécrétés à nouveau dans la bile. Les métabolites glucuronoconjugués sont hydrolysés par les glucuronidases de la flore intestinale pour libérer le médicament parental. Ce dernier est ensuite

réabsorbé et passe dans la circulation portale (cas de médicament liposoluble) (Gray, 1983). Les deux dernières possibilités constituent ce qu'on appelle le cycle entéro-hépatique qui contribue largement à l'augmentation de la durée de leur action et de leur demi-vie d'élimination. Parmi les antibactériens excrétés dans la bile, on distingue les tétracyclines, les métabolites du chloramphénicol, l'érythromycine, les lincosamides, l'apramycine et les fluoroquinolones. L'indométacine, un anti-inflammatoire non stéroïdien, subit un relargage entéro-hépatique chez le chien mais pas chez le lapin, ce qui explique sa différence de toxicité (Ruckebusch & Toutain, 1982).

5.3. Autres voies d'élimination

Les médicaments sont également éliminés via la salive, la sueur, les larmes, etc., mais leur passage dans le lait et les œufs est le plus étudié et contrôlé, vu l'impact qu'aurait la présence de résidus de ces médicaments sur la santé publique et l'industrie laitière. Des délais d'attente sont imposés pour les antibactériens autorisés, selon leurs formulations et modes d'utilisation (Abdennebi, 2006).

IV. PARTICULARITÉS GALÉNIQUES

La médecine vétérinaire se caractérise par la multiplicité d'espèces animales, de caractéristiques anatomiques, physiologiques et métaboliques différentes. Une telle diversité dans les espèces à traiter impose des différences en matière de pharmacocinétique et donc d'utilisation des médicaments. A ce sujet, le savoir-faire galénique a permis à l'industrie pharmaceutique de concevoir une large gamme de produits spécifiques et adaptés aux animaux et à leurs maladies (nombre d'espèces à traiter, nombre de maladies différentes, difficultés d'administration des traitements, etc.). (Kennel, 1997). Sachant que la médecine

vétérinaire est avant tout une médecine économique, la recherche galénique propose aussi des médicaments à libération retardée ou prolongée, ce qui permet de réduire le nombre d'interventions sur les animaux.

La fabrication d'un médicament vétérinaire est conditionnée par deux obstacles principaux liés à la médecine vétérinaire :

- La diversité d'espèces animales
- La protection de la santé humaine

En plus, il faut que la forme pharmaceutique développée soit adaptée à chaque espèce, et à l'administration collective (cas des animaux d'élevage).

Les formes galéniques médicamenteuses sont généralement constituées du principe actif et de l'excipient. Le principe actif est la substance possédant des propriétés pharmacologiques à la base de l'effet thérapeutique. Les excipients sont des composants sans action pharmacologique mais ils sont nécessaires à la fabrication, à l'administration ou à la conservation des médicaments. Ils servent de support à la matière active dont les quantités seraient souvent trop faibles pour être facilement administrés. Il n'existe pas de médicament sans excipient. L'un des rôles majeurs de l'excipient est notamment de donner une forme au médicament (gélule, gel, goutte, liquide...) en rapport avec le mode d'administration choisi qu'il s'agisse de la voie orale, l'intraveineuse, ou la voie cutanée. L'excipient sera par exemple un solvant pour injectable, ou bien encore un liant pour un comprimé (D'Alteroche, 2003).

Dans ce chapitre, nous allons présenter les particularités galéniques en se basant sur la classification des formes pharmaceutiques en fonction de leurs voies d'administration.

Les voies d'administration des médicaments vétérinaires sont multiples, il y en a celles qui sont communes avec le médicament à usage humain (orale,

parentérale, externe, oculaire, auriculaire, nasale, vaginale, intra-utérine) et il y en a celles qui sont particulières (Intra-mammaire, in ovo, formes à administration collective).

1. Voies parentérales

La voie parentérale est une voie par laquelle on administre des médicaments autrement que par voie orale ou rectale. Il s'agit d'injection intraveineuse (IV), sous cutanée (SC), intramusculaire (IM), intrapéritonéale, intra-articulaire, intrathécale, etc. Les préparations parentérales sont des préparations stériles destinées à être injectées, perfusées ou implantées dans l'organisme humain ou animal. Elles sont préparées par des méthodes qui ont le but d'assurer leur stérilité et d'interdire l'introduction des contaminants, la présence des pyrogènes et la croissance des micro-organismes. Elles peuvent nécessiter l'emploi d'excipients pour assurer l'isotonie au sang, ajuster le pH, augmenter la solubilité, permettre la conservation d'un principe actif et assurer une action antimicrobienne.

Les récipients doivent être constitués, dans la mesure du possible, d'un matériau suffisamment transparent pour permettre la vérification visuelle de l'aspect du contenu et doivent répondre aux exigences de la pharmacopée.

La galénique des formes parentérales destinées aux animaux est globalement similaire à celles destinées aux humains. Elles peuvent être des solutions, émulsions ou dispersions de principes actifs dans de l'eau ou un liquide non aqueux, ou un mélange des deux (figure 14).

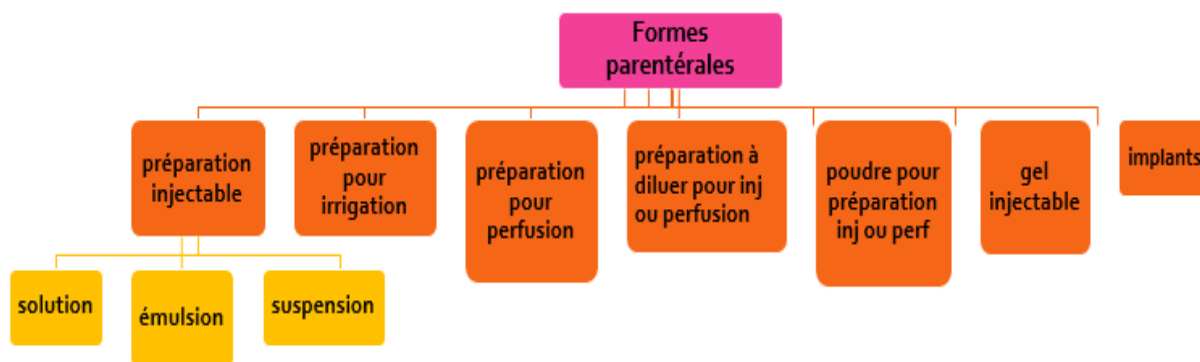


Figure 14: Différentes formes galéniques destinées aux administrations parentérales

Elles sont en général unidoses et le volume du contenu doit être tel qu'il permette le prélèvement de la dose nominale par une technique normale. Parfois il faut obligatoirement présenter une préparation parentérale dans des récipients multidoses, dans ce cas il faut ajouter un ou plusieurs conservateurs antimicrobiens, d'une efficacité prouvée, avec un large spectre antimicrobien, afin que la préparation ait des propriétés antimicrobiennes adéquates (Le Hir A. et al, 2009).

Comme pour l'homme, les préparations parentérales doivent être limpides, à pH neutre, isotoniques, stériles et ne contiennent pas de substances pyrogènes. La voie parentérale possède l'avantage (i) d'être une voie d'action rapide avec un effet immédiat et instantané en cas d'administration par voie intraveineuse, (ii) de ne pas entraîner d'effets indésirables digestifs, et (iii) d'éviter l'effet du 1^{er} passage hépatique et la destruction des principes actifs par le suc gastrique. Toutefois, la voie intraveineuse est une voie douloureuse, qui peut présenter des risques d'infection et doit être assurée par un personnel qualifié.

1.1. Emulsion injectable : est une dispersion d'un liquide dans un autre liquide non miscibles en utilisant un tensioactif (Laatiris, A. ,2018).

1.2. Suspension injectable : C'est le cas de beaucoup de vaccins qu'il faut agiter avant l'emploi. Il existe des suspensions aqueuses et d'autres huileuses administrables uniquement par voie IM ou SC.

1.3. Préparations pour perfusion : solutions aqueuses ou émulsions en phase aqueuse externe stériles, normalement isotoniques au sang. Elles sont principalement destinées à être administrées en grand volume (Le Hir A. et al, 2009).

1.4. Préparations à diluer pour injection ou pour perfusion : solutions stériles destinées à être injectées ou administrées par perfusion après dilution. Elles sont diluées au volume prescrit avec un liquide spécifié, avant l'administration.

1.5. Poudres pour injection ou pour perfusion : substances solides stériles, réparties dans leurs récipients définitifs ; elles donnent rapidement, après agitation avec le volume prescrit d'un liquide stérile spécifié, une solution limpide ou une suspension uniforme. Les lyophilisats pour usage parentéral sont classés dans cette catégorie (Le Hir A. et al, 2009). Après dilution, ces deux dernières catégories doivent répondre aux exigences des préparations injectables ou des préparations pour perfusion intraveineuse.

1.6. Gels injectables : la viscosité permet de garantir une libération modifiée des substances actives au lieu d'injection. (Le Hir A. et al, 2009).

1.7. Implants : préparations solides stériles d'une taille et d'une forme appropriées à l'implantation parentérale. Ils assurent la libération des principes actifs sur une période étendue. Ils sont conditionnés en récipients stériles individuels (Le Hir A. et al, 2009).

* Déposés en SC à l'aide d'une seringue spéciale qui s'appelle « trocard »

- * Imprégnation très lente et prolongée de l'organisme
- * Substances hormonales : Anabolisants
- * Interdits chez les animaux de rente

1.8. Préparations pour irrigation : On peut les rapprocher des préparations parentérales. Ce sont des « préparations aqueuses stériles de grand volume destinées à l'irrigation des cavités, des lésions et des surfaces corporelles, par exemple au cours d'interventions chirurgicales ». Elles sont obtenues par dissolution d'un ou plusieurs principes actifs, des électrolytes ou des substances osmotiquement actives dans de l'eau pour préparations injectables. Elles peuvent être constituées par cette eau seule et, dans ce cas, la préparation peut être étiquetée « eau pour irrigation ». Les solutions pour irrigation sont généralement ajustées à l'isotonie du sang. (Le Hir A. et al, 2009).

2. Voie orale

La voie orale est l'une des voies principales d'administration en médecine vétérinaire. Elle assure une action générale pour les principes actifs absorbés au niveau du tractus digestif et une action locale possible pour certaines pathologies du tube digestif. Elle assure l'administration de différentes formes : solide, liquide, semi-solide. Dans un médicament destiné à être ingéré par l'animal, le rôle de l'excipient, outre ses fonctions citées précédemment, est de donner une certaine sapidité au médicament (masquage de goût désagréable) de façon à ce qu'il soit suffisamment appétant. (D'Alteroche, 2003)

2.1. Formes solides

L'élément de base des formes solides pharmaceutiques est la poudre qui est une forme galénique constituée de particules solides sèches, libres et plus ou moins fines, utilisée pour l'administration d'au moins un principe actif médicamenteux. Ces poudres peuvent être libres ou agglomérées et sont

façonnées de telle sorte à donner des différentes formes galéniques adaptées aux utilisations orales chez les différentes espèces animales (figure 16).

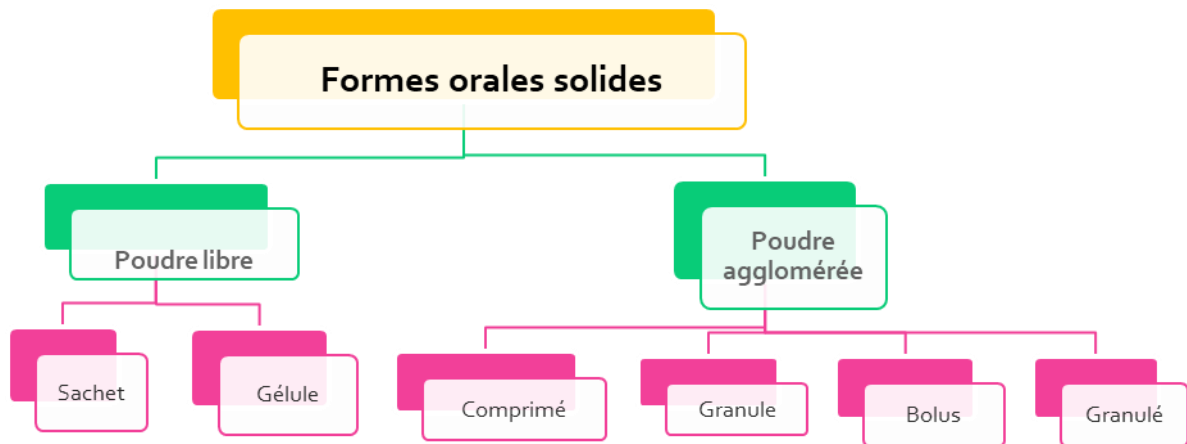


Figure 15: Différentes formes orales solides contenant une poudre

- Comprimés

Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. Le comprimé peut être enrobé de sucre (on obtient alors une dragée) ou le recouvrir d'un agent filmogène ou encore d'un vernis. Cet enrobage permet de masquer une saveur et un goût désagréables. Si la surface du comprimé présente des rainures, on obtient un comprimé sécable. Il sera possible de le diviser en 2 ou 4 pour adapter le médicament au poids de l'animal. Le comprimé peut présenter un enrobage gastro-résistant pour protéger le principe actif du contenu acide de l'estomac d'un monogastrique (dans ce cas, le comprimé n'est pas sécable) (Chargois, 1985).

Certaines spécialités proposent des comprimés adaptés au gabarit de l'animal. Cette adaptation concerne surtout les chiens chez qui les différences de taille

entre plusieurs races peuvent être considérables (chien nain, petit chien, grand chien) (figure 16).



Figure 16: Une spécialité déclinée en plusieurs dosages et tailles de comprimés en fonction du poids du chien

- Granulés

Le granulé est une forme pharmaceutique constituée par des grains solides et secs formés par un agglomérat de particules de poudre contenant un ou plusieurs principes actifs et un ou plusieurs excipients tels que le mannitol, le lactose, le povidone, l'amidon de maïs soluble, le saccharose (sous forme sucre semoule), le saccharose (sous forme sucre glace), etc. Ils sont obtenus par granulation : il faut préparer une pâte sur laquelle est opérée la granulation par passage forcé à travers une surface perforée. Les vermicelles obtenus sont séchés à l'étuve. Cette forme galénique est destinée à la voie orale, son administration peut se faire dans des conditions très variables : on peut le déglutir tel quel, le croquer ou même le dissoudre.



Figure 17: Granulés pour chevaux

- Capsules

Ce sont des préparations de consistance solide constituées d'une enveloppe dure ou molle de forme et de capacité variable contenant une dose unitaire de principe actif. On distingue deux types de capsules : les capsules à enveloppe molle, le plus souvent de forme ovoïde, et destinées à recevoir des substances fluides, et les capsules à enveloppe dure qui sont appelées gélules, avec un contenu généralement solide : poudre ou granulé.

- Bolus

Chez les ruminants, le rumen peut être utilisé comme réservoir pour une forme galénique particulière appelée le « bolus ». Il s'agit d'un gros comprimé qui pèse de 3 à 16 g ou plus en fonction de la dose du principe actif et sert à faire ingérer des substances amères, astringentes, insolubles ou de saveur désagréable (figure 18). Généralement utilisé pour les animaux de grande taille (ruminants), administré à l'animal à l'aide d'un pistolet (figure 19). La libération de la ou des substances actives, souvent des antiparasitaires, s'effectue de façon continue ou séquentielle en utilisant des excipients tels que la cellulose microcristalline (E460), le lactose hydraté, le carboxyméthyl amidon, le stéarate de magnésium

(E572), etc. La durée de libération peut varier de quelques jours à plusieurs semaines.



Figure 18: Exemple d'un bolus



Figure 19: Administration du bolus par pistolet

2.2. Formes semi-consistantes par voie orale

Il s'agit de gel oral et pâte orale conditionnés dans des seringues en plastique ou dans des récipients distributeurs. Ces conditionnements permettent ainsi de contrôler la dose administrée pour l'adapter au poids de l'animal (figure 20). Ces formes renferment un ou plusieurs PA et un ou plusieurs excipients comme l'éthanolamine, l'huile essentielle de cannellier, la paraffine liquide dans les pâtes et le propylène glycol, l'huile de ricin hydrogénée, l'hydroxypropyl cellulose dans les gels.

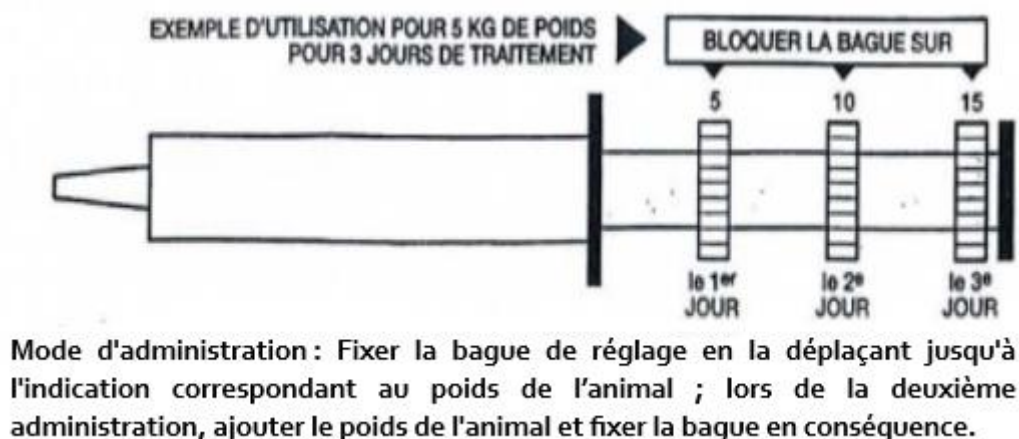


Figure 20: Seringue à pâte orale (Kubler, 2005)

2.3. Formes liquides orales

- Solutions buvables

Elles sont liquides et homogènes à l'œil nu. Ces solutions permettent la distribution moléculaire d'un ou plusieurs composés solubles dans un solvant aqueux ou alcoolique.

- Suspensions buvables

Ce sont des systèmes hétérogènes comprenant deux phases, une phase continue, externe ou dispersante, constituée par un liquide ou un semi-solide, et une phase discontinue, interne ou dispersée, constituée par des particules solides insolubles dans le véhicule dispersant.

- Sirops

Ils sont des préparations aqueuses contenant du sucre (2/3 du poids), le principe actif, des produits aromatiques et des colorants.

2.4. Pré-mélanges médicamenteux et l'aliment médicamenteux

L'aliment médicamenteux est un médicament spécifiquement vétérinaire obtenu par le mélange d'un aliment complet avec une forme pharmaceutique spécifique dénommée le pré-mélange. Il est utilisé, comme les autres médicaments, à des

fins préventives ou curatives pour lutter contre certaines maladies animales. L'aliment médicamenteux est un médicament adapté aux traitements de grands effectifs (volailles, porcs) pour lesquels il est impossible de mettre en œuvre des traitements individuels. (Pinault, 2005)

La concentration en principe actif est de l'ordre de 1%. L'aliment est préparé par des entreprises spécialisées dans la préparation des aliments de bétail.

3. Formes utilisées par voie cutanée

La voie cutanée consiste en l'administration des médicaments sur la peau, soit pour une action locale, soit pour une action générale après pénétration à travers les différentes couches cellulaires et diffusion par la circulation sanguine (on parle alors de la voie percutanée ou transdermique).

En effet, après l'application du médicament sur la peau, il y a une séparation de phase entre le véhicule du principe actif et la couche cornée. Les principes actifs très hydrophiles et peu lipophiles ont peu d'affinité pour la couche cornée, leur passage dans la couche cornée sera donc limité. En revanche, Les principes actifs lipophiles pénètrent bien, par diffusion passive.

Ainsi, l'utilisation des médicaments par voie cutanée vise à avoir :

- un effet local, limité à la région cutanée traitée, c'est à dire la surface de la couche cornée et éventuellement l'épiderme (ex : un antiseptique cutané, un kératolytique, un émollient, etc.). Par conséquent, si le but est le traitement de l'ensemble de la surface cutanée, il faut appliquer le médicament sur l'ensemble du corps de l'animal (ex : shampooing, poudre antiparasitaire, bombe à aérosol, bain...)
- un effet de surface c'est à dire la répartition du principe actif sur toute la surface de la couche cornée, alors que le médicament a été appliqué sur une

région cutanée limitée (ex : « pour on » à base de pyréthrianoïde, collier antiparasitaire, boucle d'oreille antiparasitaire).

- un effet systémique faisant suite à l'application du médicament sur une surface limitée en utilisant un principe actif qui présente des propriétés physiques lui permettant de traverser la peau et d'atteindre la circulation générale (ex : les pour on, les organophosphorés à effet systémique, les spots on à effet systémique, timbre cutané ou patch).

Il est important de noter qu'il existe de nombreux facteurs qui peuvent modifier l'importance (en augmentant ou en diminuant) du passage transcutané d'un principe actif. Parmi ces facteurs on cite (Kugler, 2005) :

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

(en hydratant la couche cornée), une inflammation chronique avec hyperkératose diminue l'importance du passage transcutané.

- Les conditions climatiques et environnementaux sont également importantes : précipitation, vent, poussières... peuvent éliminer le principe actif de la surface de la peau et donc diminuer son passage.

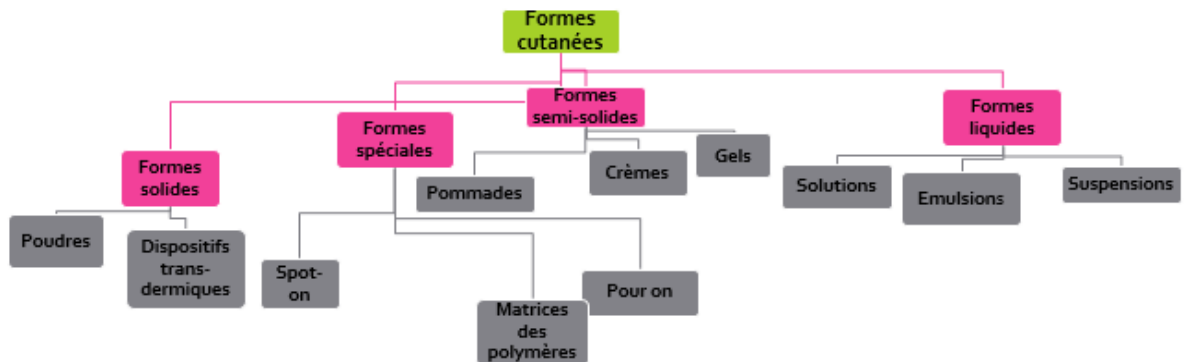


Figure 21: Différentes formes galéniques à usage cutané

3.1. Pommades

Se composent d'une base monophasique dans laquelle peuvent être dispersées des substances liquides ou solides. On distingue :

- Les pommades hydrophobes.
- Les pommades absorbant l'eau.
- Les pommades hydrophiles.

3.2. Crèmes

Les crèmes sont des préparations multiphasiques composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse. On distingue :

- Les crèmes hydrophobes : la phase externe est la phase lipophile. Ces préparations contiennent des agents émulsifiants eau dans huile.
- Les crèmes hydrophiles : la phase externe est une phase aqueuse. Ces préparations contiennent des agents émulsifiants huile dans eau.

3.3. Gels

Les gels sont constitués par des liquides gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés.

On distingue :

- Les gels hydrophobes (oléogels)
- Les gels hydrophiles (Hydrogels)

3.4. Pâtes

Les pâtes sont des préparations semi-solides contenant de fortes proportions de poudres finement dispersées dans l'excipient.

3.5. Poudres

Les poudres pour application cutanée sont des préparations constituées de particules solides sèches, libres et plus ou moins fines. Elles contiennent un ou plusieurs principes actifs additionnés ou non d'excipients et, si nécessaire, de colorants autorisés. Elles se présentent sous forme de poudres unidoses ou de poudres multidoses.

3.6. Préparations liquides pour application cutanée

- Les lotions : sont des préparations liquides destinées à être appliquées sur la peau sans friction, afin d'exercer une action locale.
- Les laits dermiques : sont des émulsions fluides.
- Les shampooings : sont des préparations destinées au lavage et à l'entretien des poils.
- Préparations pour pulvérisation : délivrées sous la forme d'un aérosol.
- Préparations pour trempage mammaire : préparations désinfectantes, sous la forme de solutions dans lesquelles sont trempés les trayons de l'animal

avant et, si nécessaire, après la traite, afin de réduire la population de microorganismes pathogènes sur leur surface (Kugler, 2005).

3.7. Pour-on

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

Parmi les pour-on on trouve des poudres et surtout des solutions. Préparations destinées à la prévention et au traitement d'infestations ectoparasitaires et/ou endoparasitaires chez l'animal, appliquées en volumes généralement supérieurs à 5 ml, par déversement le long de l'épine dorsale de l'animal. (Chikh, 2021 ; Kugler, 2005)

Parmi les excipients utilisés dans les pour-on, on cite : butylhydroxytoluène (E321), octyldodécanol, paraffine liquide légère...

3.8. Spot-on

- Le spot-on est un qualificatif qui caractérise l'administration d'un médicament sur une zone cutanée limitée, le plus souvent un point. Généralement, les spot-on sont des solutions. Préparations destinées à la prévention et au traitement d'infestations ectoparasitaires et/ou endoparasitaires chez l'animal, appliquées en volumes généralement inférieurs à 10 ml, sur une surface limitée de la tête ou du dos selon le cas de l'animal. (Chikh, 2021 ; Kugler, 2005).

Parmi les excipients utilisés dans les spot-on, on trouve : butylhydroxyanisole (E320), butylhydroxytoluène (E321), alcool benzylique (E1519), ether monoéthylique de diéthylène glycol etc.

3.9. Matrices des polymères

- **Colliers antiparasitaires** : ce sont des formes à libération progressive et prolongée du principe actif. Ils contiennent des molécules qui repoussent les tiques, les puces et les poux, en plus des excipients comme le carbonate de calcium, le stéarate de calcium, l'huile de soja époxydée, le complexe de calcium-zinc LN193, le mélange maître gris 80147 PVC (collier gris), le paliogen K3911 HD (collier rouge), etc. Ils permettent de faire fuir et de tuer les parasites et assurent une protection de plusieurs mois.

4. Formes utilisées par voie intra-mammaire (galactophore)

Ce sont des préparations utilisées pour le traitement ou la prévention des affections de la mamelle chez les ruminants. Il s'agit de seringues contenant souvent des antibiotiques et des anti-inflammatoires, en plus de la vaseline et de la paraffine liquide comme excipients. Ces préparations stériles destinées à être introduites dans la glande mammaire via le canal du trayon (figure 22).



Figure 22: Seringue à injection intra-mammaire

5. Formes administrées par voie vaginale

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

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

Une spécificité vétérinaire utilisée pour synchroniser les chaleurs. Il y a deux types de présentations : les spirales vaginales (utilisées chez la vache) et les éponges vaginales (utilisées chez la brebis).

5.1. Spirale vaginale : composée d'une matrice recouverte d'un ruban de silicone contenant de la progestérone. Une gélule contenant du benzoate d'œstradiol est collée sur la face interne de la spirale (figure 23). Après mise en place dans le vagin de la vache, la gélule libère son PA qui agit immédiatement en éliminant les corps jaunes. La progestérone est libérée tant que la spirale se trouve dans le vagin. Quand on retire la spirale, le taux de progestérone chute et la vache initie un cycle.

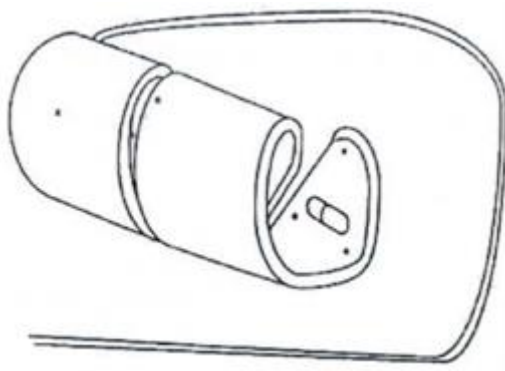


Figure 23: Spirale vaginale pour vaches

5.2. Eponge vaginale : un dispositif en polyuréthane imprégné d'un dérivé de progestérone. Ces dispositifs restent environ 15 jours dans le vagin, une ficelle permet de les retirer sans problème. Son utilisation est identique à la spirale pour les vaches.

6. Préparations intra-utérines

Ce sont des préparations liquides, semi solides ou solides administrées directement dans l'utérus (col, cavité ou fond), généralement en vue d'une action locale pour le traitement des infections de la matrice (métrites). Diverses formes sont utilisées par cette voie : comprimés intra-utérins, capsules intra-utérines, solutions, émulsions et suspensions intra-utérines, etc.

7. Formes pour les autres voies

Comme en médecine humaine, la médecine vétérinaire utilise aussi des formes médicamenteuses par voie ophtalmique (Collyre, gel ophtalmique, pommade ophtalmique, lingettes, des solutions pour bain d'œil), auriculaire et respiratoire.

CHAPITRE III :
QUELQUES ASPECTS
REGLEMENTAIRES DU
MEDICAMENT VETERINAIRE

Au Maroc, la pharmacie vétérinaire est régie essentiellement par le Dahir n° : 1-80-340 du 25 décembre 1980, portant promulgation de la loi n° : 21-80 et son décret d'application n° : 2-82-541 du 15 mars 1983.

La loi 21-80 prend en compte des préoccupations majeures qui sont : la santé animale et publique, le bon usage et la distribution correcte du médicament vétérinaire par les ayants droit. Malgré quelques modifications de ces textes par la loi N° : 20-93 (Article 1 et 13 abrogés et remplacés par la loi 20-93, et Article 13bis et 13ter ajoutés par la même loi), la réglementation garde toujours ses mêmes objectifs. Les objectifs mis en place sont de (i) définir le médicament vétérinaire, (ii) fixer les règles de mise sur le marché, (iii) fixer les règles de distribution et de délivrance et (iv) instaurer des procédures de contrôle.

1. FABRICATION, IMPORTATION, VENTE ET DISTRIBUTION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

Selon la loi 21-80, les établissements qui ont pour but de fabriquer, importer ou vendre en gros les produits à usage vétérinaire doivent être autorisés, ainsi que pour ceux qui visent la préparation, la vente en gros et la distribution en gros des médicaments vétérinaires.

La propriété de ces établissements doit être d'un pharmacien ou un docteur vétérinaire ou à une société dont la direction générale est assurée par un pharmacien ou un docteur vétérinaire.

La fabrication, la composition ou la préparation des produits pharmaceutiques vétérinaires et le conditionnement en vue de la vente d'un produit vétérinaire ne peuvent s'effectuer que sous la surveillance directe des pharmaciens ou des vétérinaires.

L'importation des médicaments à usage vétérinaire est subordonnée à une autorisation délivrée conjointement par le ministre de l'Agriculture et de la réforme agraire et le ministre de la Santé.

2. CONDITIONNEMENT ET ÉTIQUETAGE

D'après l'article 18 du décret, le récipient, l'emballage extérieur et, éventuellement, la notice des médicaments vétérinaires doivent porter, sauf dérogation accordée lors de la délivrance de l'AMM, les indications suivantes :

a) la dénomination du médicament qui doit être la dénomination commune, la dénomination scientifique ou la formule mais lorsqu'il s'agit d'une spécialité pharmaceutique vétérinaire, la dénomination spéciale est un nom de fantaisie qui doit figurer en caractères très apparents, immédiatement au-dessous de ce nom, doit figurer la dénomination recommandée par l'OMS chaque fois qu'elle existe ou, dans le cas contraire, celle de la pharmacopée européenne ou, à défaut, la dénomination scientifique du ou des principes actifs;

b) la forme pharmaceutique

c) la composition qualitative et quantitative en principes actifs par unité de prise ou en pourcentage selon la forme pharmaceutique, avec l'indication des substances de marquage ;

d) les espèces animales auxquelles le médicament est destiné, **le mode et la voie d'administration, les contre-indications** qui doivent être portées à la connaissance des utilisateurs, **les taux et produits de dilution** pour les prémélanges ;

e) le temps d'attente s'il y a lieu ;

f) le nom et l'adresse du fabricant,

g) le numéro et la date de l'autorisation de mise sur le marché ;

h) le nombre d'unités thérapeutiques ou, à défaut, la **contenance du récipient**,

i) les précautions particulières de conservation ;

j) selon les cas, la mention usage vétérinaire, usage vétérinaire à ne délivrer que sur ordonnance, usage vétérinaire à ne délivrer que sur ordonnance devant être conservée jusqu'à l'abattage ;

k) le numéro de lot de fabrication.

3. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE (AMM)

Comme pour les médicaments à usage humain, aucun médicament à usage vétérinaire ne peut être mis en vente s'il n'a pas reçu au préalable un agrément qui est une autorisation de mise sur le marché (AMM). Dans le cas du médicament vétérinaire, cet agrément est délivré par arrêté conjoint du ministre de l'Agriculture et de la Santé.

Cet agrément (AMM) n'est accordé que lorsque le fabricant justifie :

(1) Qu'il a vérifié l'innocuité du produit dans les conditions normales d'emploi et son intérêt thérapeutique, et a déterminé le temps d'attente ainsi qu'il a effectué l'analyse qualitative et quantitative.

(2) qu'il a vraiment une méthode de fabrication et des procédés de contrôle afin de garantir la qualité du produit au stade de la fabrication en série.

Le dossier d'enregistrement, en vue d'obtention de l'AMM, doit rassembler l'ensemble des données expérimentales et analytiques qui prouvent la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament proposé. En plus de la lettre de demande, adressée au ministre de l'Agriculture et de la santé, de la fiche signalétique du produit, le dossier doit aussi contenir une synthèse de 5 à 10 pages résumant le

dossier fabricant et les expertises analytiques, pharmaco-toxicologiques et cliniques (Outouil, 2012).

- Pour les médicaments princeps, le dossier doit être adressé en deux exemplaires I et II conformément au tableau suivant :

| Désignation | Nombre d'exemplaires | |
|-----------------------------------|----------------------|----|
| | I | II |
| -Lettre de demande d'AMM | 2 | 2 |
| -AMM du pays d'origine | 1 | 1 |
| -Fiche signalétique | 7 | 3 |
| -Synthèse du dossier | 5 | 1 |
| -Etiquette ou projet d'étiquetage | 1 | 1 |
| -Echantillons | + | |
| -Dossier fabricant | 1 | 1 |
| -Expertise analytique | 1 | 1 |
| -Expertise pharmacotoxicologique | 1 | 1 |
| -Expertise clinique | 1 | 1 |
| -Dossiers confidentiels éventuels | + | |
| -Cadres de prix | 5 | 5 |

Exemplaire I : au ministère de l'Agriculture et de la mise en valeur agricole (Direction de l'ONSSA)

Exemplaire II : au ministère de la Santé Publique (Direction du médicament et de la pharmacie).

L'instruction du dossier de demande d'AMM est suivie en cas d'avis favorable d'une phase de préparation, vérification, approbation et signature des AMM par les 2 ministres.

- **Pour les médicaments génériques**, en plus de certaines pièces similaires à celles d'enregistrement du médicament princeps, on ajoute les travaux bibliographiques relatifs aux essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques ou le dossier d'étude de la bioéquivalence avec un produit déjà enregistré au Maroc.

4. LES ACTES PHARMACEUTIQUES

Les actes pharmaceutiques qui doivent être réalisés sous la surveillance d'un pharmacien ou d'un docteur vétérinaire au sein d'un établissement de fabrication des médicaments vétérinaires sont définis par les activités suivantes :

- Les achats et le contrôle des matières premières ;
- La fabrication des médicaments ;
- Le conditionnement et le contrôle de ces produits finis ;
- L'achat, la vente et le magasinage des médicaments, à l'exclusion de la comptabilité, de la publicité, de l'entretien et du contentieux y relatifs.

5-DÉTENTION ET DÉLIVRANCE

D'après l'Article 7 de la loi 21-80, le commerce, la détention et l'usage des substances vénéneuses, la préparation extemporanée, la détention en vue de leur cession aux utilisateurs et la délivrance au détail à titre gratuit ou onéreux, des médicaments vétérinaires sont réservés aux :

- **Pharmaciens d'officine** : la délivrance au détail des médicaments vétérinaires, est conditionnée par la présentation d'une ordonnance établie conformément à la législation en vigueur par un docteur vétérinaire autorisé à exercer, ou par un vétérinaire inspecteur d'Etat, sauf lorsqu'il s'agit de médicaments contenant des substances toxiques ou vénéneuses à doses exonérées.

- **Docteurs vétérinaires autorisés à exercer, à titre privé, la médecine et la chirurgie vétérinaires** : les vétérinaires ont le droit de détenir et de délivrer les médicaments vétérinaires, mais sans tenir une officine ouverte dans leurs cabinets, à domicile ou auprès de leurs clients à condition que l'administration soit réalisée par eux-mêmes ou sous leurs responsabilités.

- **Services techniques et organismes** soumis à la tutelle du ministère de l'Agriculture et de la réforme agraire et placés sous la responsabilité d'un vétérinaire inspecteur d'Etat.

- **Départements vétérinaires de l'Institut agronomique et vétérinaire Hassan II et aux établissements d'enseignement supérieur agronomique et vétérinaire** pour le traitement des animaux admis en consultation ou hospitalisés.

- **Groupements d'éleveurs agréés** pour les médicaments inscrits dans le programme sanitaire d'élevage.

Les médicaments pouvant être délivrés sans ordonnance sont ceux qui contiennent des substances vénéneuses et toxiques à doses exonérées. En revanche, les spécialités dont la délivrance nécessite une prescription vétérinaire sont :

- Les médicaments immunologiques (sérum et vaccins)

- Les médicaments toxiques

- Les médicaments soumis au régime des substances vénéneuses (Liste I, Liste II et stupéfiants)

- Les médicaments dont l'emploi est soumis à un délai d'attente.

A souligner que la délivrance de ces médicaments doit être accompagnée d'une ordonnance obligatoirement remise à l'utilisateur. Cette ordonnance doit être établie conformément à la législation en vigueur par un docteur vétérinaire autorisé à exercer ou par un vétérinaire inspecteur d'Etat (Outouil, 2012).

6. PRESCRIPTION DU VÉTÉRINAIRE

La prescription est un acte médical qui ordonne la mise en œuvre de soins aux animaux. Outre l'obligation légale, l'ordonnance vétérinaire a pour but :

- De définir précisément les modalités d'utilisation (dose, voie d'administration, etc.) et le délai d'attente.
- D'être une garantie de protection en cas de problème ;
- De garder des informations précises sur les traitements passés pour mieux raisonner les traitements futurs.
- De s'assurer de la traçabilité et de la transparence des pratiques (Airieau, 2003).

7. PHARMACOVIGILANCE VÉTÉRINAIRE

L'autorisation de mise sur le marché ne signifie pas que le médicament est « absolument sûr ». Elle indique simplement que le produit "apparaît raisonnablement sûr » d'après les données pharmacologiques et toxicologiques fournies par le fabricant.

Par conséquent, l'innocuité du médicament ne peut être évaluée avec précision qu'après sa commercialisation. Quand il sera prescrit dans des conditions normales d'utilisation, pour un grand nombre d'animaux et après plusieurs années. (Abdennebi, 2006)

7.1. Définitions

- **Pharmacovigilance** : elle s'agit de la surveillance des effets indésirables observés sur les animaux ou sur les personnes en contact avec un médicament vétérinaire. Elle consiste en un recueil des informations utiles pour la surveillance des médicaments et notamment de leurs effets indésirables sur les animaux et les êtres humains et l'évaluation scientifique de ces informations.

Le système de pharmacovigilance vétérinaire prend en compte toutes les informations disponibles sur l'efficacité insuffisante des médicaments par rapport à l'efficacité prévue, sur leur utilisation non conforme et sur les risques éventuels sur l'environnement (Pinault, 2005).

- **Effet indésirable** : réaction nocive et non voulue se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'animal pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique.
- **Effet indésirable sur l'être humain** : réaction nocive et non voulue se produisant sur l'être humain à la suite d'une exposition à un médicament vétérinaire.
- **Effet indésirable grave** : effet indésirable qui entraîne la mort, qui est susceptible de mettre la vie en danger, qui provoque un handicap ou une incapacité importante, qui se traduit par une anomalie/malformation congénitale ou qui provoque des symptômes permanents ou prolongés chez l'animal traité.
- **Effet indésirable inattendu** : effet indésirable dont la nature, la gravité ou l'effet ne concorde pas avec la fiche signalétique ou la notice.
- **Etudes de surveillance après mise sur le marché** : études pharmaco épidémiologiques ou études cliniques menées, à la demande ou en accord

avec les autorités compétentes, dans le respect du dossier d'AMM et conduites dans le but d'identifier et de rechercher un risque de sécurité lié à un médicament vétérinaire autorisé.

- **Utilisation hors AMM ou hors notice** : utilisation d'un produit vétérinaire qui n'est pas conforme à l'AMM et à la notice, notamment le mauvais usage, le surdosage, l'extension à des espèces non mentionnées dans l'autorisation.

7.2. Outils et les acteurs de la pharmacovigilance

- La notification

La notification des cas de pharmacovigilance vétérinaire est obligatoire par le vétérinaire qui en a connaissance, elle est faite à travers une fiche de déclaration qui permet la récolte des informations minimum destinées aux autorités :

- Une source identifiable : si possible le nom et l'adresse du rapporteur (vétérinaire, pharmacien, propriétaire...).
- Des détails sur les animaux touchés : espèce, sexe, âge, nombre, pathologie constatée, stade physiologique ; ou sur l'homme : sexe, âge ou adulte/enfant.
- Des détails sur le produit suspect : nom et numéro d'AMM, méthodologie d'administration.
- Des détails sur les réactions observées.
- Le point de référence en termes de délai de déclaration à respecter : date de réception de l'information au moins, date de l'évènement si possible.

- Le dispositif

Le dispositif marocain de pharmacovigilance vétérinaire a été mis en place en 2004 (Note circulaire N° 005823/DE/DSA/LNCMV, 2004) (figure 24).

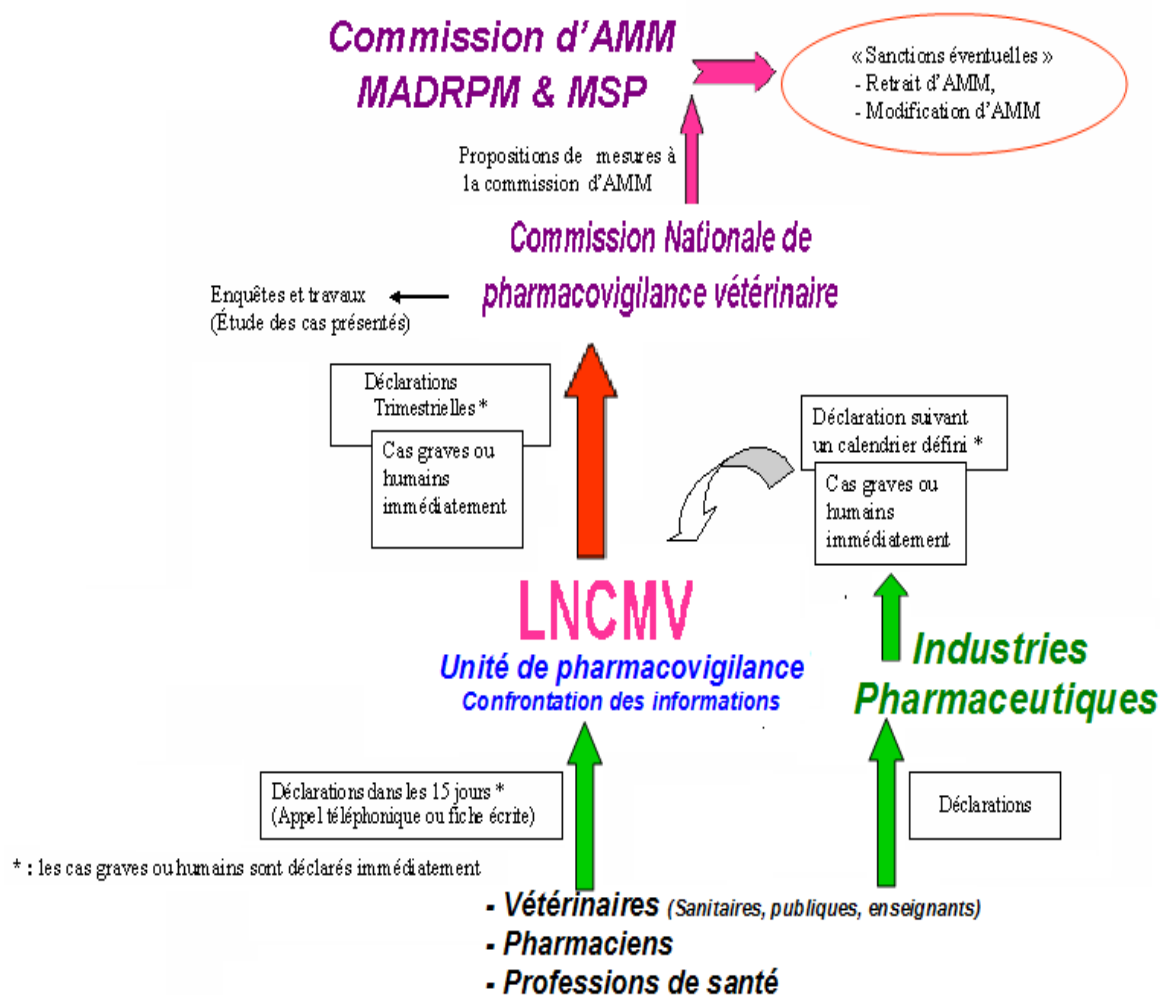


Figure 24: Système marocain de la pharmacovigilance du médicament vétérinaire

Ce dispositif s'inspire largement du modèle français et étend la pharmacovigilance bien au-delà de l'innocuité clinique pour y inclure :

- Manque d'efficacité
- Utilisations hors AMM
- Réactions chez l'homme
- Problèmes des résidus
- Effets sur l'environnement

- Le rôle des différents intervenants

❖ Le rôle du vétérinaire

Le rôle du vétérinaire est très important, il se manifeste dans la déclaration obligatoire de tous les cas d'effets indésirables auprès du LNCMV et au distributeur dans les quinze jours qui suivent la survenue des effets. En revanche la déclaration doit être immédiate dans le cas d'un effet indésirable grave.

❖ Le rôle des établissements pharmaceutiques

Le rôle des établissements pharmaceutiques vétérinaires (fabricants ou distributeurs) est l'assurance obligatoire de la surveillance des médicaments mis sur le marché, à travers le suivi des réclamations et des retours. Ils ont aussi la mission de transmission de toutes les données enregistrées aux autorités compétentes (MADRPM/LNCMV ; MS).

Toutes les données recueillies doivent être analysées pour évaluer le médicament.

❖ Le rôle de l'unité de pharmacovigilance du LNCMV

Le LNCMV s'occupe de 4 missions :

- le recueil des notifications d'effets indésirables du médicament vétérinaire transmises par tous les professionnels de la santé.
- l'évaluation et l'expertise.
- la transmission des informations à la commission de pharmacosurveillance et la commission d'AMM.
- l'assurance d'une formation à la pharmacovigilance pour tous les professionnels concernés.

❖ Le rôle de la commission de pharmacovigilance vétérinaire

Le rôle de la commission de pharmacovigilance vétérinaire est d'étudier les cas présentés et donner des propositions à la commission d'AMM, elle se compose

par des représentants du MADRPM/LNCMV et du MSP/DMP. Le directeur de l'élevage désigne le (les) rapporteur (s) de la commission qui doit (vent) être parmi les médecins vétérinaires de l'unité de pharmacovigilance vétérinaire du LNCMV.

La commission de pharmacovigilance peut faire appel à toutes personnes qualifiées, choisies en raison de leur compétence dans le domaine vétérinaire, notamment la pharmacologie, la chimie analytique, la pharmacie galénique, la toxicologie expérimentale, la pathologie, la thérapeutique, l'immunologie, la clinique vétérinaire et les biotechnologies.

Les membres de la commission doivent respecter les conditions suivantes :

- ne pas être salariés d'un établissement de préparation de produits pharmaceutiques vétérinaires.
- ne pas avoir un intérêt financier dans un tel établissement.
- respecter le secret professionnel.

❖ Le rôle de la commission d'AMM

La commission d'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires a comme rôle la prise de toute décision imposée par rapport au médicament suspecté : retrait d'AMM, suspension, modification, sanctions, etc.

7.3. Procédure de pharmacovigilance vétérinaire :

- Conduite à tenir devant une suspicion d'effet indésirable médicamenteux

❖ Il faut réunir un maximum d'éléments concernant la suspicion

- Commémoratifs
- Chronologie
- Traitements administrés
- N° de lots et dates de péremption
- Autres hypothèses

L'outil de base de la pharmacovigilance est la fiche de déclaration où sont enregistrées les informations.

Il existe de nombreux facteurs qui peuvent influencer l'apparition des effets indésirables des médicaments : l'espèce, la race, l'âge, le stade physiologique, la nature et la gravité de l'affection traitée, le fonctionnement de l'organe d'élimination, la sensibilité allergique, les associations médicamenteuses, les contaminants des principes actifs et des excipients, certains constituants naturels des aliments ou des additifs alimentaires.

La fiche de déclaration doit être remplie avec prudence et précision par le déclarant pour que l'identification des différents facteurs de risque cités précédemment soit basée sur une notification d'effets indésirables bien décrite dans le but de poser des propositions des moyens pour éliminer leur impact.

❖ **Notification de l'effet indésirable**

Le vétérinaire praticien, le vétérinaire public, le pharmacien, et l'éleveur, ... qui constatent un effet indésirable causé par un médicament vétérinaire doivent le notifier obligatoirement à l'unité de pharmacovigilance du LNCMV et au laboratoire distributeur du médicament incriminé.

La déclaration par les industriels à l'autorité compétente (LNCMV, ...) se fait selon un calendrier dépendant de la date des commissions d'AMM. L'ensemble des EPV est informé de ce calendrier.

Cette déclaration est immédiate pour les cas graves ou humains.

La déclaration peut être faite de deux façons différentes selon le type de l'effet indésirable :

Pour un effet indésirable non grave, il faut envoyer la fiche de déclaration par courrier au LNCMV, Rue Ikhlass, Commune Yacoub El Mansour, BP 4509 Rabat Akkari.

Pour les effets indésirables graves, il faut envoyer la fiche de déclaration par fax au LNCMV, au N° 037 69 01 33 ou téléphoner au n° 037 69 04 77.

La fiche sera alors renseignée par le responsable de pharmacovigilance du LNCMV sur la base des indications du déclarant.

- Information des autorités sur le devenir des cas :

Il est important que le déclarant informe les autorités du devenir des animaux suspects d'être victimes d'effets indésirables afin que celles-ci disposent de toutes les informations susceptibles de leur permettre une analyse pertinente des cas.

Les notifications se font selon les fiches suivantes :



ROYAUME DU MAROC
MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE, DU DÉVELOPPEMENT RURAL ET DES PÊCHES MARITIMES
DIRECTION DE L'ÉLEVAGE
LABORATOIRE NATIONAL DE CONTRÔLE DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

PHARMACOVIGILANCE VÉTÉRINAIRE :
FICHE DE NOTIFICATION D'UN EFFET INDESIRABLE

PROPRIÉTAIRE DE L'ANIMAL TRAITÉ
Nom :
Prénom :
Région de résidence :

CACHET DU DECLARANT

COORDONNÉES DU DECLARANT
Nom :
Prénom :
Adresse :
Tél. : Fax :
Vétérinaire Pharmacien Autre

| | | | |
|-----------------------|--|--|---|
| ANIMAL(AUX) TRAITÉ(S) | Nb. d'animaux traités : | Nb. d'animaux avec signes : | Nb. d'animaux morts : |
| Espèce : | Race / type d'élevage : | Identification : | Age : |
| Sexe / physiologie : | Mâle <input type="checkbox"/> Femelle <input type="checkbox"/> | Gestation <input type="checkbox"/> Mise bas <input type="checkbox"/> | Allaitement <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> |

Motif de la consultation (diagnostic / symptômes traités)

Etat de santé au moment de l'administration : Bon ☐ correct ☐ mauvais ☐ critique ☐ non connu ☐

Administration à titre : curatif ☐ préventif ☐ Autre ☐

| Médicament(s) administré(s) avant effet indésirable: | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|---|---|---|---|
| Nom de la spécialité | | | | |
| Forme pharmaceutique | | | | |
| Principe(s) actif(s) | | | | |
| Dosage | | | | |
| Société (titulaire et / ou exploitant) | | | | |
| Voie / site d'administration | | | | |
| Posologie / schéma vaccinal | | | | |
| Début du traitement (date et heure) | | | | |
| Durée du traitement (ou date de fin) | | | | |
| N° d'AMM | | | | |
| N° de lot | | | | |
| Date de péremption | | | | |
| Administré par : vétérinaire, propriétaire, autre | | | | |
| Déjà administré auparavant ?* | | | | |
| Y a-t-il eu réadministration ultérieure ?* | | | | |
| Si oui, la réaction est-elle réapparue?* | | | | |

* (oui, non, ne sait pas)

LNCMV - Rue Ikhllass, Cité Yacoub El Mansour, BP 4509 Akkari Rabat - Maroc - Tél: 037 69 04 77 - Fax: 037 69 01 33

| EFFET INDESIRABLE | | EVOLUTION | NOMBRE D'ANIMAUX | DATE |
|---------------------------------------|--|-------------------------|------------------|------|
| province de survenue : (CU / CR) | | Mort | | |
| Date de survenue : | | Euthanasie | | |
| | | Guérison sans séquelles | | |
| Durée de la réaction : | | Guérison avec séquelles | | |
| | | inconnue | | |

DESCRIPTION DE L'EFFET INDESIRABLE

Description de la séquence des événements y compris l'administration de médicaments, des signes cliniques, de leur sévérité, des examens complémentaires (laboratoire, nécropsie, ...) et toute autre information utile

TRAITEMENT ENTREPRIS A L'APPARITION DE L'EFFET INDESIRABLE :

Arrêt du (des) médicaments : oui ☐ N° Non ☐ ne sait pas ☐

Autres mesures :

INVESTIGATIONS D'AUTRES HYPOTHESES

AVIS SUR LE CAS :

Rôle du (des) médicaments :

Commentaires :

| | 1 | 2 | 3 | 4 |
|----------|---|---|---|---|
| Probable | | | | |
| Possible | | | | |
| douteux | | | | |

NOM DU DECLARANT, DATE ET SIGNATURE

LNCMV - Rue Ikhlass, Cité Yacoub El Mansour, BP 4509 Akkari Rabat - Maroc - Tél: 037 69 04 77 - Fax: 037 69 01 33

CHAPITRE IV : MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE ET SANTÉ PUBLIQUE

La présence des résidus chimiques dans les denrées alimentaires d'origine animale pose des problèmes à la fois sanitaires, hygiéniques et technologiques. Sur le plan sanitaire, certains toxicologues pensent que la consommation de denrées contenant des résidus chimiques peut, à la longue et par sommation des effets, entraîner des manifestations indésirables, voire toxiques, chez le consommateur. De plus, la présence de l'utilisation des antibactériens, surtout à usage prophylactique de masse, peut contribuer au développement et à la dissémination de l'antibiorésistance.

I. PROBLÈME DES RÉSIDUS

1. Notion de résidus

D'après l'OMS, le terme résidus désigne " toute substance chimique qui persiste dans un milieu donné, en quantité généralement très faible, après qu'elle-même ou d'autres composés lui donnant naissance aient été introduits volontairement ou non dans ledit milieu, et dont la présence est, de ce fait, qualitativement ou quantitativement anormale".

D'après les définitions adoptées par la Commission du *Codex Alimentarius*, les résidus des médicaments vétérinaires comprennent les composés souches ou leurs métabolites ainsi que les impuretés associées au médicament vétérinaire concerné, présents dans toute partie comestible du produit animal (*Codex Alimentarius*, 1994).

Selon le règlement de la Communauté Européenne (n° 2377/90, Journal officiel L224 du 18/8/1990), on entend par résidus de médicaments vétérinaires "toutes les substances pharmacologiquement actives restant dans les denrées alimentaires obtenues à partir d'animaux auxquels le médicament vétérinaire a été administré".

2. Risques sanitaires

A court terme on peut craindre des phénomènes allergiques d'intolérance (antibiotiques : β -lactamines), des troubles hématologiques (chloramphénicol et autres), des effets tératogènes et embryotoxicité (benzimidazoles, Nitrofuranes, etc.).

A long terme on pense aux effets cancérogènes ou mutagènes et des troubles hormonaux (anabolisants).

3. Risques microbiologiques

Le risque microbiologique est représenté par deux phénomènes principaux correspondant à des modifications qualitatives et/ou quantitatives de la flore bactérienne. Il s'agit de la sélection des souches résistantes et du déséquilibre de la flore bactérienne normale du tube digestif du consommateur. Ces aspects restent tout de même très controversés.

Deux sujets d'inquiétude correspondant à des modifications qualitatives et/ou quantitatives de la flore bactérienne à savoir :

- Echec thérapeutique chez l'homme et les animaux : conséquence majeure.
- Apparition de souches de bactéries résistantes transmises par les aliments et l'environnement (Abdennebi, 2006).

Il existe deux types de résistances :

- La résistance naturelle

On parle de résistance naturelle lorsque toutes les souches d'une même espèce bactérienne sont résistantes à un antibiotique donné. Il s'agit en fait de bactéries qui sont insensibles au mode d'action de l'antibiotique. Certaines bactéries sont naturellement résistantes à plusieurs molécules comme le bacille de Koch qui n'est sensible qu'à quelques antibiotiques bien précis.

Le spectre d'action d'un antibiotique donné est connu par l'ensemble des espèces bactériennes qui sont sensibles à celui-ci. Ces notions de résistance naturelle et de spectre sont importantes car elles expliquent la cause de l'incapacité de certains antibiotiques de combattre certaines bactéries.

Et pour l'élargissement du spectre d'action d'un antibiotique, la recherche pharmaceutique a développé d'autres molécules en modifiant la structure chimique de celles déjà existantes. Au-delà de la résistance naturelle, il existe d'autres mécanismes par lesquels certaines bactéries peuvent devenir résistantes à un ou plusieurs antibiotiques (site de Vidal).

- La résistance acquise :

On parle de résistance acquise lorsqu'une ou plusieurs souches d'une espèce bactérienne naturellement sensible à un antibiotique y deviennent résistantes.

Une résistance peut apparaître à cause d'une mutation dans les gènes de la bactérie, qui permet à celle-ci d'échapper partiellement ou totalement à l'effet de l'antibiotique. C'est un phénomène naturel, qui se produit rarement mais régulièrement (une chance sur un million), c'est-à-dire l'antibiotique n'est pas responsable de ces mutations mais n'empêche que sa présence dans l'environnement de la bactérie favorise la souche résistante. Bien que l'antibiotique ait une action sur les bactéries non mutées, les bactéries mutées vont s'échapper à son action et se multiplier librement donc la souche résistante se développe de manière préférentielle et le traitement s'avère inefficace.

Certains facteurs de résistance acquise peuvent en outre se transmettre entre bactéries d'une même espèce (ou parfois d'espèces différentes). C'est pourquoi ce phénomène est si préoccupant.

La présence de l'antibiotique en concentration trop faible ou dans une durée courte rend plus efficaces ces processus de sélection et de transfert. Même les

bactéries faiblement résistantes, peuvent alors se multiplier plus facilement. C'est la raison pour laquelle, les prescriptions d'antibiotiques doivent être respectées à la lettre, c'est-à-dire à la dose et pendant la durée indiquée sur l'ordonnance, même si les symptômes s'améliorent.

Certaines bactéries peuvent être porteuses de plusieurs facteurs de résistance, contre plusieurs antibiotiques, et même contre plusieurs classes d'antibiotiques : on parle alors de bactéries multirésistantes. Elles posent de graves problèmes, notamment en matière d'infections liées aux soins.

La contribution de la médecine vétérinaire au développement de l'antibiorésistance résulte du fait que les antibiotiques sont utilisés de façons différentes, avec des objectifs variables :

- Les antibiotiques sont utilisés en premier lieu à titre thérapeutique curatif dans le but principalement de la guérison des animaux cliniquement malades et l'évitement de la mortalité, en plus le traitement permet la diminution de la souffrance, la restauration de la production (viande, lait) et la réduction de l'excrétion bactérienne qui a pour but d'obtenir la guérison bactériologique et lors d'infection zoonotique peut éviter la contamination. (McKellar, 2001).

- Les antibiotiques sont utilisés aussi pour un objectif métaphylactique, c'est le cas où se déclare l'existence d'une infection collective et très contagieuse dans un élevage de grands effectifs et évolue sur un mode aigu avec une forte suspicion d'une (des) bactérie (s) et le traitement concerne l'ensemble du groupe d'animaux en même temps c'est-à-dire les animaux malades et ceux qui ne présentent pas encore des signes cliniques (sains ou en incubation).

La métaphylaxie est généralement mise en œuvre à partir d'un seuil d'atteinte au sein du lot de 10-15% de l'effectif. (Maillard, 2002).

-Les antibiotiques sont parfois utilisés pour un but d'antibioprévention, où le traitement aide à éviter l'expression clinique totalement chez les animaux qui sont soumis sous une pression de contamination régulière et bien connue après le contrôle de la nature de l'infection par des examens de laboratoire.

L'antibioprophylaxie est adaptée à une situation sanitaire donnée et doit être provisoire, et peut être utilisée aussi lors des opérations chirurgicales pour la prévention des infections bactériennes.

-Les antibiotiques sont également utilisés comme « promoteurs de croissance » : les antibiotiques promoteurs de croissance (APC) sont administrés à faibles doses dans l'alimentation animale pour un effet préventif sur certaines infections bactériennes et pour la modification de la composition du microbiote intestinal dans le but d'une meilleure assimilation des aliments par les animaux. Ces effets protecteurs entraînent un effet zootechnique sous forme d'une augmentation de la vitesse de croissance.

En revanche les instances européennes responsables de l'autorisation de mise sur le marché des additifs destinés à l'alimentation animale trouvent que ce bénéfice zootechnique ne justifie pas ce type d'usage, en prenant en considération leur impact sur la santé du consommateur tel que le risque de sélection de bactéries résistantes pouvant engendrer des effets néfastes sur la santé publique.

A partir de l'année 2005, les antibiotiques ne sont plus utilisés comme promoteurs de croissance dans l'union européenne, ils ne sont utilisés chez les animaux qu'en tant que médicament vétérinaire soumis à une prescription vétérinaire.

Seuls les antibiotiques ionophores (Monensin, Narasin, Salinomycine, Lasalocid A) sont autorisés, comme coccidiostatiques, en tant qu'additifs à l'alimentation animale.

Cependant aux États-Unis, un grand nombre d'antibiotiques reste autorisé à faible dose comme facteurs de croissance.

Les producteurs et vétérinaires marocains impliqués dans la production de poulets de chair sont des utilisateurs réguliers d'antibiotiques et il est bien connu que l'utilisation d'antimicrobiens (à des fins thérapeutiques ou préventives) est devenue une mesure courante pour assurer la rentabilité économique des producteurs de poulets de chair. De plus, les activateurs de croissance antibactériens (APC) sont toujours autorisés au Maroc et sont utilisés régulièrement sur ordonnance vétérinaire par les fabricants d'aliments pour animaux.

Ces APC engroupent des arsenicaux, des antibiotiques comme la virginiamycine, la bacitracine, l'oxytétracycline, la tylosine et les coccidiostatiques. Cependant, des études antérieures ont montré des échecs de traitement associés à des rapports d'augmentation de la résistance aux antibiotiques.

En outre, bien que les autorités marocaines appliquent un programme de surveillance de certains antimicrobiens utilisés chez les volailles, tels que le chloramphénicol et la gentamicine, depuis 2001. Ils ne contrôlent pas efficacement l'utilisation et la consommation d'antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation par rapport au Danish Programme for surveillance of antimicrobial consumption and resistance in bacteria from animals (DANMAP) et à German programme for monitoring the consumption of antimicrobials and the extent of resistances against antimicrobials in human and veterinary

Medicine (GERMAP) en Europe ou dans le National Animal Health Monitoring System (NAHMS) aux États-Unis. Ces programmes sont responsables de la collecte, de l'analyse et de la publication de données sur les ventes et la consommation d'antibiotiques chez les animaux d'élevage. (Abouelfadl A. ,2019)

II. MESURES DE PROTECTION DU CONSOMMATEUR

Soucieux des dangers réels ou probables que présentent les résidus des médicaments vétérinaires sur la santé du consommateur, les hygiénistes et toxicologues ont établi des normes correspondant aux seuils de résidus acceptables pour la santé publique.

1. Limite maximale de résidus (LMR)

La limite maximale de résidus correspond à la concentration maximale de résidus résultant de l'emploi d'un médicament vétérinaire (exprimée en mg/kg ou en g/kg par rapport au poids frais) recommandée par la commission du *Codex Alimentarius* comme légalement permise ou estimée acceptable dans ou sur un aliment (*Codex Alimentarius*, 1994). Cette limite concerne le type et la quantité de résidus que l'on juge sans danger toxicologique pour la santé humaine, tel qu'il est exprimé par la Dose Journalière Acceptable (DJA).

Cette limite est calculée en se basant sur l'évaluation de la sécurité des résidus de médicaments à partir des résultats d'études toxicologiques sur les animaux de laboratoire qui fixe la dose sans effet. En utilisant un facteur de sécurité on extrapole à l'homme pour déterminer la dose Journalière acceptable pour l'homme, puis la quantité journalière acceptable en tenant compte du poids corporel et de la quantité habituellement consommée de chaque denrée.

2. Délai d'attente

Pour garantir cette LMR pour le consommateur on fixe le délai d'attente, aussi dénommé par la période de déplétion ou période de clairance ou de retrait. Le délai d'attente (DA) est le temps requis pour un résidu d'intérêt toxicologique pour atteindre une concentration salubre, c'est à dire inférieure à la LMR (Jackson, 1980). En d'autres termes, c'est l'intervalle entre la dernière administration d'un médicament vétérinaire et le moment où l'animal peut être abattu ou que le lait ou les œufs peuvent être consommés sans risque (FAO/OMS, 1991).

Le délai d'attente (DA) est déterminé en tenant compte des données de la cinétique des résidus du principe actif en question dans chaque denrée.

Les fabricants de produits pharmaceutiques doivent mentionner le DA dans la demande d'autorisation de mise sur le marché pour chaque forme pharmaceutique et pour chaque produit animal destiné à la consommation humaine.

Pendant le traitement, le vétérinaire doit spécifier sur une prescription les modalités de traitement et le délai de retrait à respecter.

Le propriétaire de l'animal doit respecter ces délais.

3. Surveillance des résidus chimiques (Site ONSSA consulté en 2021)

Dans le but de protéger la santé du consommateur des résidus des médicaments vétérinaires dans les denrées alimentaires issues des animaux d'élevage, les services vétérinaires marocains ont établi et ont mis en œuvre des plans de surveillance des résidus des MV et des contaminants de l'environnement pour la filière ovine et les produits de la pêche et de l'aquaculture depuis l'année 2000.

Ces plans ont aussi l'objectif d'autoriser l'accès de nos produits aux marchés de l'UE, et sont établis conformément aux dispositions de la directive 96/23/CE.

L'office national de sécurité sanitaire des produits alimentaires qui est actuellement responsable de la mise en œuvre des plans de surveillance des résidus des médicaments vétérinaires et des contaminants de l'environnement dans les produits animaux et d'origine animale.

L'objectif des plans de recherche des résidus est de s'assurer du respect des règles d'usage des médicaments vétérinaires dans le secteur des produits alimentaires et de s'assurer également de la sécurité sanitaire des produits alimentaires destinés à la consommation humaine et des aliments pour animaux.

- Plan de surveillance des résidus dans les produits de l'aquaculture (depuis 2002)

Molécules recherchées :

Substances du groupe A : substances interdites (chloramphénicol)

Substances du Groupe B : substances antibactériens B1, substances organochlorés B3a, Métaux lourds B3c, Mycotoxines B3d, Colorant B3e

- Plan de surveillance des contaminants dans les produits de la pêche (depuis 2006)

Substances recherchées : plomb, mercure, cadmium, HAP, PCB indicateurs.

- Plan de surveillance des résidus chez les Ovins (depuis 2002)

Molécules recherchées :

Substances du groupe A : substances interdites (Chloramphénicol)

Substances du Groupe B : substances antibactériens B1, substances anthelminthiques B2a, Substances organochlorés B3a, organophosphorés B3c, métaux lourds B3c, Mycotoxines B3d.

- Plan de surveillance des résidus chez les caprins

Molécules recherchées : sulfamides, avermectines et albendazole

- Plan de surveillance des résidus chez les bovins

Molécules recherchées : sulfamides, avermectines, albendazole, clenbuterol et le chloramphénicol

- Plan de surveillance des résidus chez la volaille (depuis 2011)

Molécules recherchées : Sulfamides, Antibactériens, Chloramphénicol

- Plan de surveillance de résidus chez dans le lait

Molécules recherchées : Antibactériens

- Plan de surveillance des résidus dans le miel

Molécules recherchées : Organochlorés, Organophosphorés et le chloramphénicol

4. Surveillance de l'antibiorésistance

4.1. Bonnes pratiques d'usage

De nombreux guides d'usage prudent des antibiotiques ont été publiés au niveau national et international. Ces guides détaillent les responsabilités des éleveurs, des vétérinaires, de l'industrie pharmaceutique et des autorités des pays ou régions.

Quelques exemples de guide d'usage prudent des antibiotiques figurent ci-après au tableau suivant :

Tableau II : Quelques guides du bon usage des antibiotiques

| Organisation | Titre | Références et liens |
|--------------|--|---|
| OIE | Responsible and prudent use of antimicrobial agents in veterinary medicine | (Anthony et al., 2001) |
| CCRVDF | Code of practice to minimize and contain | http://www.codexalimentarius.net/web/reports.jsp?lang=en |

| | | |
|---------------|---|---|
| | antimicrobial resistance (draft) | |
| FVE | Résistance aux antibiotiques et usage prudent des antibiotiques en médecine vétérinaire | http://www.fve.org/index.html?home/changefts.htm&3 |
| SIMV | L'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire (dossier n°4) | http://www.simv.org/Publications/Dossier4/Ind ex.htm |
| SNGTV | Guide des bonnes pratiques de l'antibiothérapie en production animale Guide de bonne utilisation du médicament vétérinaire | http://www.sngtv.org/ |
| RUMA Alliance | Guidelines on the responsible use of antimicrobials in poultry production | http://www.ruma.org.uk/ |
| | Guidelines on the responsible use of antimicrobials in pig production | http://www.ruma.org.uk/ |

| | | |
|--|---|---|
| | Guidelines on the responsible use of antimicrobials in dairy and beef cattle production | http://www.ruma.org.uk/ |
| | Guidelines on the responsible use of antimicrobials in sheep production | http://www.ruma.org.uk/ |
| | Guidelines on the responsible use of antimicrobials in fish production | http://www.ruma.org.uk/ |

4.2. Plan stratégique national de prévention et de contrôle de la résistance aux antimicrobiens (ONSSA, 2021)

Au niveau national, le médicament vétérinaire joue un rôle crucial dans le traitement préventif et curatif des maladies qui affectent les cheptels vu la place importante qu'occupe le secteur d'élevage dans l'économie marocaine. Au niveau international, la lutte contre l'antibiorésistance est un souci partagé entre la FAO, l'OIE et l'OMS qui ont réalisé une collaboration dans une approche intitulée « une seule santé », qui a abouti à des décisions pour la mise en place des actions communes.

L'office national de sécurité sanitaire des produits alimentaires participe, représenté par le point focal OIE produits vétérinaires et le chef des services vétérinaires (CVO) dans les ateliers internationaux de réflexion et de discussion

sur la résistance aux antimicrobiens (RAM) pour la mise en place des premières actions de lutte contre la progression de la RAM au Maroc.

Et afin de diminuer le risque de la RAM, la bonne gouvernance des MV est l'un des éléments fondamentaux de l'action mondiale, au Maroc cette gouvernance repose sur la législation mise en place au début des années 1980 et renforcée par la publication de la loi sur la sécurité sanitaire des produits alimentaires.

Cette législation regroupe les différents actes tels que : la gouvernance, l'importation, la production locale, l'AMM des MV, la distribution et l'utilisation.

Ainsi, il existe un système d'inspection de toute la chaîne du médicament, renforcé par des plans de surveillance de la qualité des médicaments, y compris les antimicrobiens, et des plans de surveillance des résidus de MV qui constituent un bon indicateur de la qualité d'usage des MV.

Dans le domaine de la santé animale et de la chaîne alimentaire, L'ONSSA s'est engagé depuis 2015 à fortifier les actions entreprises pour la surveillance de la RAM et la promotion du bon usage des MV en général et des antibiotiques en particulier et cela en suivant les objectifs de l'OIE, à savoir :

- Améliorer la sensibilisation et la compréhension du phénomène de la résistance aux antimicrobiens (RAM).
- Renforcer les connaissances au sujet de la RAM par la surveillance et la recherche.
- Encourager la bonne gouvernance et le renforcement des capacités.
- Favoriser l'application des normes internationales.

Parmi les actions entreprises :

a. La mise en œuvre des normes internationales (OIE et FAO) :

- La première étape primordiale pour évaluer l'antibiorésistance est la collecte des données de consommation des antimicrobiens dans le domaine vétérinaire. L'initiation de cette étape a été en 2015 par la division de la pharmacie et des intrants vétérinaires (DPIV), en se basant sur les données d'importation et en suivant les instructions de l'OIE qui en a résulté la mise en place d'une base de données regroupant les détails des opérations d'importation (produit fini /matière première). A partir de 2017, les données de ventes fournies par les établissements pharmaceutiques ont été ajoutées.

- La deuxième étape est d'établir un plan de surveillance de l'antibiorésistance en élevage et au niveau de la chaîne alimentaire (2015). Aujourd'hui les antibiotiques sont administrés chez les animaux sous contrôle vétérinaire et sur prescription. Des études peu nombreuses ont été réalisées pour détecter les résistances sur le terrain depuis la fin des années 1980 (Filali 1986, Amara 1994, Chorfi 1994, Amara 1995, Jaouzi 2004, El Houafidi et Zekhnini 2009, Rahmatallah 2013, Guemmouri 2013, Gazzar 2015, Alillouch 2015, Bhar 2016, Hafed 2016, Rahmatallah 2016, Rhnima 2017) qui ont porté uniquement sur le germe E.coli au niveau des élevages agricoles et qui ont généré des données incomplètes et difficiles à exploiter. C'est la raison pour laquelle un plan de surveillance de l'antibiorésistance a commencé en 2015 en se basant sur un échantillonnage.

Il a concerné la région de Rabat. Après une analyse du risque, ils ont choisi les élevages et les abattoirs avicoles (élevages type industriel) comme filière prioritaire. Le résultat portait sur la rétention d'E.coli et salmonelle. 70 prélèvements ont été réalisés tout au long de l'année avec isolements de 30 E.coli et 1 salmonelle. Les tests de sensibilité sont les antibiogrammes réalisés

en avril 2015 et les CMI en 2016. En 2016, le plan de surveillance est déployé sur deux régions (Rabat et Casablanca). Les analyses restent centralisées (Service du Contrôle et des Expertises (SCE) accrédité ISO 17025) et 81 prélèvements sont réalisés tout au long de l'année. Le plan est étendu à une 3ème région (Fès-Meknès) en 2017 avec 173 prélèvements réalisés au niveau national et à une 4ème (Souss-Massa) en 2018. A partir de 2019 un 3ème germe sera intégré à la surveillance, il s'agit de campylobacter.

- La prise en compte de l'analyse des risques d'antibiorésistance pour l'étude des dossiers de demande d'AMM (2018). Une formation à l'utilisation de la norme VICH GL27 a été réalisée en décembre 2017 pour les instructeurs de dossiers de demande d'AMM afin de leur permettre de prendre en compte le risque d'apparition d'antibiorésistance lors de l'approbation de nouvelles molécules.

b. L'interdiction de l'usage hors AMM des antibiotiques chez les animaux de rente :

Il existe des substances interdites à administrer aux animaux d'élevage fixées par un arrêté du ministère de l'agriculture et la pêche maritime n°4260-12 du 17 Safar 1434 (31 décembre 2012) pris pour l'application de la loi n°28-07 relative à la sécurité sanitaire des produits alimentaires, parmi ces substances on trouve les antibiotiques utilisés hors AMM.

c. Le retrait progressif des antibiotiques facteurs de croissance de la liste des additifs, de l'alimentation animale :

Au Maroc, les antibiotiques ont été utilisés largement comme facteurs de croissance dans l'alimentation animale à des doses subthérapeutiques dans le but d'intensifier la production animale. Cependant, le risque de l'émergence de la

RAM a imposé à la majorité de ces antibiotiques d'être interdits en alimentation animale à partir de 1997, prenant l'exemple du phosphate de tylosine et de la virginiamycine. Uniquement quatre molécules qui ont continué à être autorisées comme facteur de croissance à savoir : avilamycine, enramycine, bacitracine zinc, et flavophospholipol. Ces molécules ont subi un retrait progressif en 2010 et l'échéancier d'interdiction de l'utilisation de ces molécules a été définitif en juillet 2015 pour la bacitracine et en juillet 2017 pour le flavophospholipol, l'avilamycine, et enramycine.

En plus, les ministères chargés de l'agriculture, de la santé et de l'administration des douanes ont réalisé une réunion en 2013 pour limiter le risque d'importation par des marchands de produits chimiques de substances pharmaceutiques (PA) possible d'être détournés vers l'alimentation animale.

d. La réalisation d'études rétrospectives sur la consommation des antibiotiques et plus largement des médicaments vétérinaires, pour la période 2011-2017 :

Dans le cadre d'un partenariat avec le Département de Microbiologie de l'Institut Agronomique et Vétérinaire Hassan II. Ces études ont été réalisées pour la disposition rapide des données sur une période suffisante pour qu'elles soient exploitables. Ces études ont donné lieu à deux thèses de doctorat vétérinaire.

e. Le développement des capacités techniques à travers la formation pour mieux contrôler et surveiller l'usage des antimicrobiens, les analyses de laboratoire et l'analyse du risque relative à la RAM dans les dossiers de demande d'AMM.

f. L'implication des parties prenantes du domaine de la santé animale, de la pharmacie vétérinaire, de la recherche scientifique, de la chaîne alimentaire et de

l'alimentation animale à travers des réunions sectorielles (à partir de 2016) et la création d'un groupe de travail dédié (en 2018).

g. La participation à l'élaboration d'un programme de surveillance intégré pour le suivi de l'antibiorésistance en santé animale, dans la chaîne alimentaire et en santé humaine, en collaboration avec le ministère de la Santé.

h. La participation aux réunions d'échanges multidisciplinaires organisées par le ministère de la Santé.

i. La participation à la mise en place de mécanismes formels de collaboration entre les ministères impliqués (décision de création d'un comité de coordination).

Ces actions ont contribué à atteindre des progressions significatives, surtout au niveau de la collecte des données sur l'usage des antibiotiques chez les animaux, la surveillance de la dissémination de la RAM dans les filières animales et l'implication des différentes parties prenantes dans le domaine de l'élevage et du dialogue intersectoriel.

Au cours de ce processus, une consultation a été menée pour mettre en place un dispositif de gouvernance du plan stratégique de prévention et de contrôle de la RAM (**figure 25**).

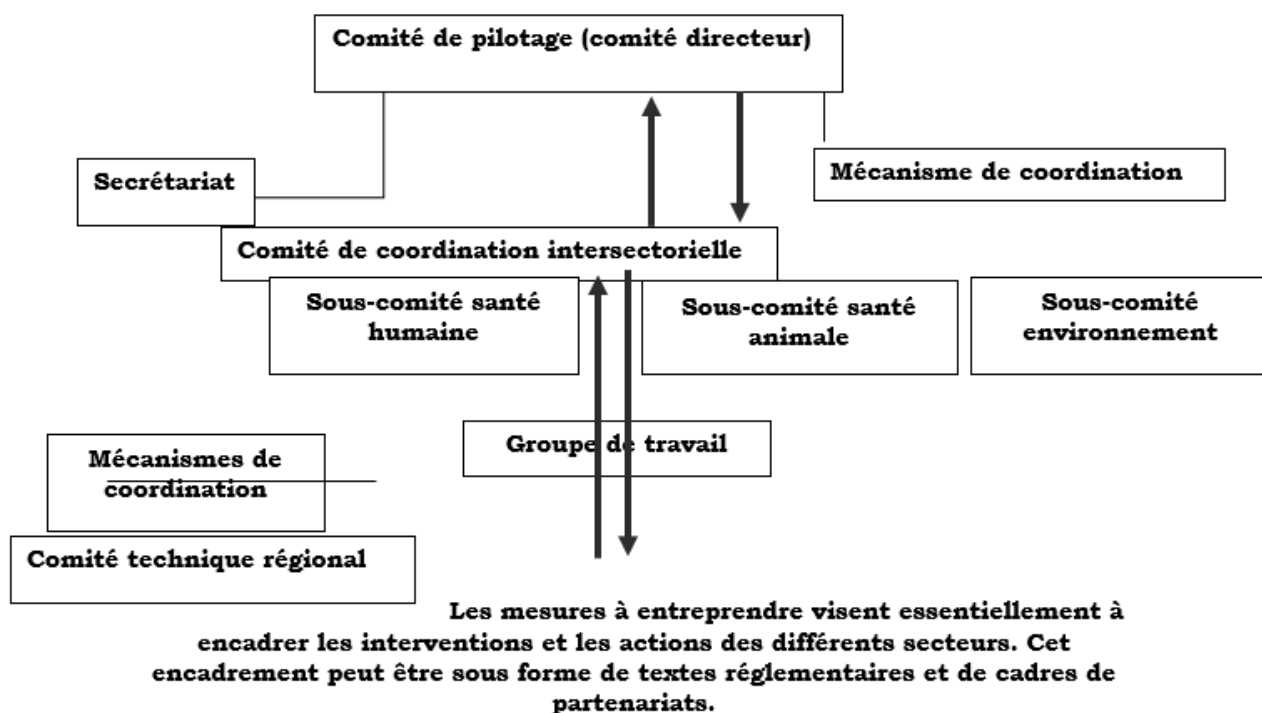


Figure 25: Proposition d'architecture adoptée dans le cadre du plan national de lutte contre la RAM

En résumé, le plan de mise en œuvre de la stratégie nationale de prévention et de contrôle de la RAM est développé en concertation avec les différents acteurs. Bien que le contrôle de la RAM revêt beaucoup d'intérêt à l'échelle internationale, il reste encore à ses débuts au niveau national, d'où l'intérêt du renforcement des actions de formation et de sensibilisation. L'approche multisectorielle est la clé incontournable pour réussir les actions de lutte contre la RAM et répondre aux principes d'« Une Seule Santé ». La conjonction des efforts déployés par les différents départements impliqués en santé humaine, animale et environnementale est une condition sine qua non pour préserver l'efficacité des antimicrobiens.

CONCLUSION GENERALE

Le médicament vétérinaire occupe une place très importante dans notre pays vu l'importance du secteur d'élevage et l'attention particulière que présentent les autorités vis-à-vis ce secteur. Il possède plusieurs aspects communs avec le médicament humain : les formes galéniques, les indications, les classes thérapeutiques...etc. Il doit être aussi autorisé par l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché, il nécessite également des exigences en ce qui concerne la prescription et la dispensation d'une ordonnance et bénéficie d'un réseau de pharmacovigilance auquel le pharmacien d'officine ne doit pas oublier l'obligation de participation.

Malgré la diversité des points communs, le médicament vétérinaire a ses aspects particuliers qui nous ont semblé intéressants à étudier d'où l'objet de ce travail. Le vétérinaire et le pharmacien d'officine se trouvent en face des différentes formes particulières telles que le bolus, l'injectable intra-mammaire, pour-on, spot-on...etc. Au niveau législatif, l'exercice de la pharmacie vétérinaire est régi par la loi 21-80 en plus du décret de n°2-82-541 du 29 joumada I 1403 (15 mars 1983) pris pour l'application de cette loi. Les ayants droit de détention et dispensation du médicament vétérinaire doivent être vigilants des bonnes pratiques d'utilisation pour une administration saine avec le minimum d'effets indésirables et cela peut être réalisé par la consultation des guides et des fiches d'usage.

Il faut être aussi conscient de l'importance des problèmes des résidus et d'antibiorésistance liés à l'administration du médicament vétérinaire et leurs impacts sur la santé animale et humaine. Pour pouvoir réagir et diminuer ces risques, il faut suivre les plans de surveillance élaborés par les autorités compétentes.



RESUMES

RÉSUMÉ

Titre : Etude de certains aspects particuliers du médicament vétérinaire

Auteur : Chaimaa LAHBEL

Mots clés : Médicaments vétérinaires, particularités, réglementation, résidus, antibiorésistance.

Le médicament vétérinaire et le médicament humain se ressemblent en plusieurs aspects. Ils ne peuvent être mis sur le marché qu'après une autorisation (AMM) qui, dans le cas du médicament vétérinaire est délivrée par une commission mixte du ministère de la santé et du ministère de l'Agriculture. L'importation, la fabrication, la détention et la délivrance du médicament vétérinaire sont bien réglementées par la loi 21-80. L'efficacité, l'innocuité et les résidus de ce médicament sont contrôlés par un système de pharmacovigilance suivi par le Laboratoire National de Contrôle des Médicaments Vétérinaires (LNCMV).

Etant donné la diversité d'espèces animales, en plus des particularités anatomiques, physiologiques et pharmacologiques différentes, le médicament vétérinaire se caractérise par certaines formes galéniques et voies d'administration adaptées aux différentes espèces animales (pré-mélanges, aliments médicamenteux, formes intra-mammaires, etc.)

L'utilisation des médicaments vétérinaires chez les animaux de rente, surtout à titre prophylactique et métaphylactique, pose le problème des effets éventuels de leurs résidus chez le consommateur des denrées animales issues des animaux traités. En fin, l'utilisation abusive et non raisonnée des antibactériens peut contribuer au développement et à la dissémination de l'antibiorésistance qui devient actuellement un problème international de santé publique conduisant à des échecs thérapeutiques.

ABSTRACT

Title: Study of certain specific aspects of the veterinary drug

Author: Chaimaa LAHBEL

Key words: Veterinary drugs, particularities, regulations, residues, antibacterial resistance

Veterinary and the human drugs are similar in many ways. They can only be marketed after authorization which, in the case of veterinary medicinal products, is delivered by a joint commission of the Ministry of Health and the Ministry of Agriculture. The import, manufacture, possession and delivery of veterinary medicinal products are regulated by the 21/80 law. The efficacy, safety and residues of this drug are controlled by a pharmacovigilance system monitored by the National Laboratory for the Control of Veterinary Drugs (LNCMV).

Given the diversity of animal species, with different anatomical, physiological and pharmacological characteristics, the veterinary medicinal products are characterized by certain special pharmaceutical forms and routes of administration adapted to each animal species (premixes, medicated feed, intra-mammary forms, etc.).

The use of veterinary drugs in food-producing animals, for prophylactic and metaphylactic purposes, rises the problem of the possible harmful effects of their residues on the human consumer of animal food products of treated animals. Finally, the abusive and unreasonable use of antibacterials can contribute to the development and dissemination of bacterial resistance which is currently becoming an international public health problem leading to treatment failures.

الملخص

العنوان: دراسة بعض الجوانب الاستثنائية للدواء البيطري

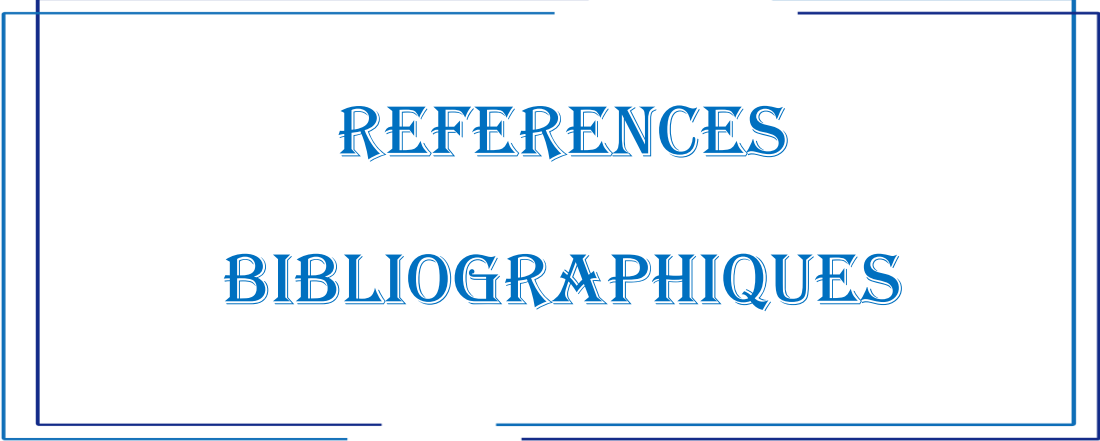
الكاتبة: شيماء لحبل

الكلمات الأساسية: الأدوية البيطرية، الخصائص، نظام، مخلفات، مقاومة المضادات الحيوية.

يتشابه الدواء البيطري و الدواء البشري في العديد من الأوجه حيث يجب التوفر على رخصة من طرف الجهات المعنية للحصول على إمكانية التسويق، و ذلك من خلال لجنة مشتركة بين وزارة الصحة و وزارة الفلاحة. و كذا عمليات استيراد و إنتاج و الاحتفاظ و إخراج الدواء البيطري تتم وفق القانون رقم 21-80. بالإضافة إلى أن جودة و مأمونية و مخلفات هذا الدواء تراقب بنظام اليقظة الدوائية المتتبع من طرف المختبر الوطني لمراقبة الأدوية البيطرية.

يتميز الدواء البيطري بتنوع أصناف الحيوانات و بخصائص تشريحية و فرمكولوجية و فيزيولوجية متعددة، و يمتاز أيضا بأشكال صيدلانية و مسالك إعطاء مناسبة لمختلف أنواع الحيوانات (ما قبل الخليط، غذاء دوائي، أشكال عن طريق الثدي الخ).

استخدام الأدوية البيطرية عند حيوانات الإنتاج خاصة بهدف الوقاية يسبب مشكلة تتمثل في آثار مخلفات هذه الأدوية على مستهلك الأغذية الحيوانية المنتجة من الحيوانات المعالجة بهذه الأدوية. و أخيرا، الاستخدام غير المعقلن و العشوائي للمضادات الحيوية يمكن أن يؤدي إلى تطور و انتشار المقاومة ضدها و هذا يشكل مشكلة عالمية للصحة العمومية مسببة الفشل العلاجي.



REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- Abdennebi EH (2006) : Livre « Antibactériens en Médecine Vétérinaire ». Acte Edition, IAV Hassan II, p303.
- Abdennebi EH (2011) : Présentation de la profession vétérinaire et bilan des deux dernières années. 2^{ème} Assises Nationales Vétérinaires. Recueil des communications, 58-60.
- Abouelfadl A. (2019) : thèse de doctorat en pharmacie << usage des antibiotiques dans l'élevage des volailles et la résistance bactérienne et son impact sur la santé humaine >>, faculté de médecine et de pharmacie, Rabat.
- 11- Airieau B (2003) : Le registre d'élevage, étape de la traçabilité et outil de gestion de l'éleveur. Bull. Acad. Vét., France, 156, 9-12.
- Le Hir A., Chaumeil JC., Brossard D. (2009) : pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication 9^{ème} édition.
- Baggot JD (1980): Basic principles of veterinary pharmacology. Murdoch University, School of Veterinary Medicine.
- Barragry TB (1994) Veterinary drug therapy. Lea & Febiger, Philadelphia USA.
- Bevill RF (1988): Sulfonamides. In "Veterinary pharmacology and therapeutics". Edited by Booth & Mc Donald, 6th Edition, Chapter 48, pp. 785-795.
- Brion A., Fontaine M. et al. (1984) : Vade-mecum du vétérinaire. 14eme Edition, Paris : Vigot, 813 p.
- Borriello SP & Carman RJ (1983) : Association of iota-toxin and *Clostridium spiroforme* with both spontaneous and antibiotic-associated diarrhea and colitis in rabbits. *J. Clin. Microbiol.* 17 (3): 414-418.
- Chargois A. (1985) : Etude comparative de l'estomac d'un monogastrique et de l'estomac d'un polygastrique. - Thèse en : Pharmacie, Nancy 125p.

- Chennaoui, M. (2011) : Médicaments vétérinaires: Aspects économiques et législatifs. thèse de doctorat en médecine vétérinaire. IAV Hassan 2 . Rabat.
- Chikh (2021) : Pharmacie Vétérinaire : Cours de pharmacie galénique 3eme année pharmacie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.
- *Codex alimentarius* (1994) : Définitions adoptées par la commission du *Codex Alimentarius* en tant que définitions aux fins du *Codex Alimentarius*. In "*Codex Alimentarius*", 2^{ème} édition Vol. 1, pp. 11-13.
- Coquin Y (1978) Comment utiliser les antibiotiques. *Rev. Méd. Vét.* 42 : 2367-2378.
- D'Alteroche F (2003) : Définition et devenir du médicament dans l'organisme. Réussir Lait Elevage, 165, dossier spécial médicaments vétérinaires, 9-10
- De Corte-Baeten K & Debackere M (1975) Chloramphenicol plasma levels in horses, cattle and sheep after oral administration. *Zentralbl. Vet. Med.* [A] 22 : 704-712.
- De Corte-Baeten K & Debackere M (1978) : The non-absorption of chloramphenicol oral administration in adult ruminants : A tentative explanation from *in vitro* studies. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1 : 129-134.
- El Oualid F (2020) : Etude bibliographique des résidus et des aspects pharmaco- toxicologiques de certaines substances pharmaceutiques d'intérêt au Maroc. Thèse de Doctorat Vétérinaire, IAV Hassan II, Maroc.
- FAO/OMS (1991) : Évaluation des résidus de certains médicaments vétérinaires dans les aliments. Trente-huitième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires, Genève.
- Gray GW (1983) : General principles of veterinary pharmacology. University of Minnesota.

- Id Sidi Yahia, K. & Drihmer, M., (2010) : Les médicaments génériques en santé animale, in: Les produits phytopharmaceutiques génériques dans l'agriculture: Situation et perspectives. Rabat, Maroc.
- Jackson BA (1980): Safety assessment of drug residues. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 176 (10): 1141-1144.
- John Wiley & Sons (2018): Veterinary Pharmacology and Therapeutics,16.
- Kennel D (1997) : Présence d'un rayon vétérinaire en pharmacie d'officine rurale. -122p. Thèse de Doctorat en Pharmacie, : Nancy : 180.
- Kubler, A (2005) : Particularités des médicaments vétérinaires. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université Henri Poincaré– Nancy
- Laatiris, A (2018) : cours de pharmacie galénique, 3^{ème} année pharmacie, faculté de médecine et de pharmacie ; Rabat.
- Laval A. (2003) : Injections, voie orale, voie locale ...Des voies d'administration non interchangeables. Réussir Lait Elevage, 2003, 165, dossier spécial médicaments vétérinaires, II.
- Maillard R. (2002) : Antibiothérapie respiratoire La Dépêche Vétérinaire, 2002, 80, p15-17
- Maissat H (2000) : Prescription et délivrance des spécialités pharmaceutiques à usage humain en médecine vétérinaire (exemple du chat. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Bordeaux II, 125 p.
- MCKELLAR. Q (2001): Pharmacokinetic and dosage regimen of antimicrobials. Compte-rendu des actualités en buiatrie, Paris, Société Française de Buiatrie.
- Milhaud G (1973) : Métabolisme des antibiotiques. In "L'antibiothérapie chez l'animal : Données récentes". Chapitre IV, Ars Veterinaria, Edité par Galena, Produits professionnels vétérinaires, pp. : 29-39.

ONSSA (2021) : [<http://www.onssa.gov.ma/fr/controle-des-produits-alimentaires/produits-animaux-et-d-origine-animale/surveillance-des-etablissements>].

- ONSSA (site consulté en 2021) : Plan stratégique National de prévention et de contrôle de la résistance aux antimicrobiens.

- Outouil M (2012) : Médicaments vétérinaires au Maroc : aspects économique, législatif et problème de résidus. Thèse de Doctorat Vétérinaire, IAV Hassan II, Rabat, Maroc.

-Pascal Sanders, Alain Bousquet-mélou, C Chauvin, Pierre-Louis Toutain. Utilisation des antibiotiques en élevage et enjeux de santé publique. INRA Productions Animales, Paris: INRA, 2011, 24 (2), pp.199-204.

- Prescott JF & Baggot JD (1988) Antimicrobial therapy in veterinary medicine. Blackwell Scientific Publications, Inc.

- Pinault L (2005) : Vade-Mecum de législation en pharmacie vétérinaire. Maisons-Alfort : Editions du Point Vétérinaire ; 487 p.

- Roger T (2005) : La région abdominale : appareil digestif ; appareil rénal et génital. Accès internet : :<URL : http://www.vet-lyon.fr/ens/expa/cours/anatcomparee/anatcomp_abdomenl.htm

- Ruckebusch Y et Toutain PL. (1982) : Le médicament vétérinaire. Paris : Masson, 203 p.

- Shargel L & Yu ABC (1985) Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics. 2nd Edition, Appleton Century-Crofts, Norwalk Connecticut, USA.

- Vidal: [<https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/resistance-antibiotiques.html>]

- Yao JDC & Moellering RCJr (1995) Antibacterial agents. *In* "Manual of clinical microbiology" Edited by Murray *et al.*, 6th Edition, American Society of Microbiology Press, pp. 1281-1307.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

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

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أجد أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأتأقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحصى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 23

سنة : 2022

دراسة بعض الجوانب الاستثنائية للدواء البيطري

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :/...../.....

من طرف

السيدة شيماء لحبل
المزودة في 10 فبراير 1996 بالبيضاء

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الأدوية البيطرية، الخصائص، نظام، مخلفات، مقاومة المضادات الحيوية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد يحيى شراح

مشرف

أستاذ في علم الأدوية

عضو

السيد الحسن عبد النبي

أستاذ بيطري

عضو

السيد عبد القادر لعثيريس

أستاذ في الصيدلة الجالينوسية

السيد عبد الإله طريب

أستاذ في علم الأدوية