

AVANT-PROPOS

Il est de tradition que chaque année, le Président en exercice choisisse un thème traité par ses invités, au cours des séances exceptionnelles du mois d'octobre. Celui que **Jean-Louis Guénet**, Président 2007, a proposé, concerne le médicament et tout particulièrement, le médicament vétérinaire.

Au plan fondamental, deux aspects d'actualité ont été traités. On sait que l'utilisation, souvent abusive, des antibiotiques favorise l'évolution des bactéries vers la résistance, entraînant fréquemment des échecs thérapeutiques. **Pierre Courvalin** (Institut Pasteur) dissèque les multiples mécanismes biochimiques et systèmes génétiques permettant aux bactéries d'échapper à l'activité de ces médicaments. Si la résistance intrinsèque est spécifique d'espèce ou de genre et définit le spectre d'activité de l'antibiotique, la résistance acquise, présente seulement dans certaines souches de l'espèce ou du genre, est le résultat de mutations dans un gène localisé dans le chromosome de la bactérie ou dans un plasmide, ou celui de l'acquisition d'informations génétiques, principalement par conjugaison ou transformation. Il montre comment l'étude de cette résistance a permis d'intéressantes découvertes, tant au niveau de l'organisation de l'information génétique des procaryotes que du contrôle de son expression. L'actuelle épizootie de grippe A (H5N1) souligne la nécessité de traitements antiviraux pour faire face à une éventuelle pandémie grippale. Les traitements anti-influenza ont aussi pour objectif de réduire les symptômes et complications survenant lors des épidémies saisonnières. **Nadia Naffakh** (Institut Pasteur) décrit les deux classes d'antiviraux ayant une efficacité prophylactique et thérapeutique : les inhibiteurs du canal à protons M2 (amantadine, rimantadine) et les inhibiteurs de neuraminidase (zanamivir, oseltamivir). L'émergence de virus résistants est particulièrement fréquente lors du traitement avec les inhibiteurs de M2 et limite leur utilisation. Le développement d'une résistance à l'oseltamivir a été décrit chez plusieurs patients infectés par le virus H5N1. Une surveillance étroite de la résistance aux anti-viraux s'impose, ainsi que le développement de nouveaux composés, pouvant cibler éventuellement d'autres protéines virales telles que l'hémagglutinine ou la polymérase, et pouvant être utilisés en polychimiothérapies.

Plusieurs exposés auxquels ont contribué nos consoeurs et confrère du Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et Réactif (SIMV), ont trait plus spécifiquement au médicament vétérinaire. **Arnaud Deleu** (SIMV) brosse un bilan contrasté de l'évolution, en France, des entreprises du médicament vétérinaire, en face du renforcement des contraintes réglementaires,

dans un marché qui se globalise. Parmi les enjeux stratégiques, il en identifie trois qui répondent à la volonté de développement économique : la sécurisation de la filière du médicament vétérinaire, le développement éthique du marché et le partenariat public-privé. Le risque d'impact du médicament vétérinaire sur l'environnement étant largement pris en compte dans les Directives européennes et dans les lignes directrices aussi bien européennes que mondiales, **Anne-Marie Imbs-Viallet** (SIMV) décrit en pratique les mesures d'évaluation de ce risque. La première phase, dite « Phase I », est une phase d'évaluation de la potentielle exposition de l'environnement au médicament vétérinaire. La seconde, dite « Phase II », a pour but de caractériser quels sont les effets du médicament vétérinaire sur les espèces animales vivant dans l'environnement, dans les milieux aussi bien terrestres qu'aquatiques. Cette réglementation est très contraignante pour les industries du médicament vétérinaire mais elle permet d'avoir l'assurance que l'impact potentiel sur l'environnement de la majorité des médicaments vétérinaires présents sur le marché européen, a été ou sera étudiée façon approfondie. Il revient à **Emmanuelle Royer** (SIMV) de traiter de la sécurité de l'utilisateur du médicament vétérinaire. La réglementation actuelle définit strictement l'utilisateur et l'approche d'évaluation étape par étape. D'une part, l'exposition au médicament est estimée. D'autre part, l'effet indésirable éventuellement rencontré est caractérisé. La résultante constitue la marge d'exposition (*Margin of Exposure -MOE*) qui fait l'objet d'une analyse d'acceptabilité vis-à-vis d'une marge conservatrice de sécurité. Des mesures pratiques sont proposées pour réduire les risques et pour assurer une communication transparente du risque par l'étiquetage. La sécurité de l'utilisateur fait aussi l'objet d'un suivi permanent sur le terrain dans le cadre de la pharmacovigilance. L'utilisateur lui-même doit être sensibilisé sans cesse. **Brigitte Enriquez** (Ecole vétérinaire d'Alfort) montre les différentes étapes de la pharmacovigilance, qui vont de la remontée des observations du terrain par les professionnels de santé, en pratique essentiellement les vétérinaires et les responsables de la pharmacovigilance des laboratoires pharmaceutiques vétérinaires, jusqu'à l'évaluation de la relation de cause à effet par les Centres de Pharmacovigilance Vétérinaire (CPV) de Lyon et de Nantes. Les vétérinaires devraient apprivoiser davantage cet outil de recueil et de transmission d'informations, afin que les instances nationales et européennes aient une image plus proche de la réalité de l'incidence des effets indésirables ou d'un manque d'efficacité par rapport à l'efficacité attendue.

Valérie Guiral-Treuil (SIMV) expose le problème, toujours actuel, de la disponibilité des médicaments vétérinaires destinés aux espèces mineures et indications mineures (MUMS). Malgré quelques évolutions récentes, il n'est pas résolu. Il illustre les difficultés de concilier les exigences réglementaires et la réponse aux demandes du terrain en matière de prévention et de traitement des maladies animales. Une prise de conscience semble s'être opérée au niveau européen, avec la mise à disposition en cours de nouveaux outils réglementaires, comme les lignes directrices sur le risque sérieux, sur l'analyse bénéfice/risque, et plusieurs dispositions spécifiques aux MUMS. Mais les outils ne pourront rien sans une véritable volonté des pouvoirs publics et une mobilisation continue de tous les acteurs concernés. Quant aux agents anticancéreux, **Christophe Hugnet** (praticien-clinicien) s'interroge sur leur utilisation problématique en pratique vétérinaire, en raison des difficultés d'approvisionnement en médicaments cytotoxiques, mais aussi des risques liés à l'utilisation de telles substances pour le vétérinaire, son personnel, le propriétaire de l'animal et son entourage, ainsi que pour l'environnement. Afin d'éliminer les réserves formulées par les autorités de tutelle sur la capacité des vétérinaires praticiens à utiliser les agents anticancéreux cytotoxiques, il est indispensable de mettre en place une formation initiale de qualité, suivie d'une formation continue rigoureuse et d'une responsabilisation des vétérinaires.

Le Comité de Rédaction du Bulletin a considéré qu'il était intéressant de compléter ce numéro sur le Médicament par les communications de la séance, organisée par notre confrère Serge Rosolen, sur la présence des vétérinaires dans la sécurité du médicament à visée humaine. **Marie-Françoise HUBERT** (Merck-Sharp-Dohme-Chibret) expose le rôle, très encadré, du

Directeur d'Etudes, seul coordonnateur responsable des études précliniques réglementaires de toxicologie, menées pour l'évaluation de l'innocuité des médicaments. **Olivier Loget** (Addex Pharmaceuticals SA) montre comment les méthodes de sécurité non clinique et la toxicologie permettent l'évaluation du rapport bénéfice/risque des candidats cliniques. Afin d'identifier le profil toxicologique de ces molécules pouvant éventuellement être testées dans des essais cliniques, les études de toxicologie expérimentale se focalisent sur leurs effets indésirables chez des espèces d'animaux de laboratoire sélectionnées, avant de les extrapoler et de prédire les effets indésirables potentiels chez l'homme. Des méthodes, complémentaires, de toxicologie moléculaire, sont aussi utilisées pour montrer comment les effets observés en sécurité non clinique peuvent être ou non extrapolés à l'espèce humaine. Dans quelques cas, ces méthodes peuvent prouver que la toxicité est liée à l'espèce. Dans les études de toxicologie préclinique, le terme d'« anatomo-pathologie » recouvre l'ensemble des examens macroscopiques et microscopiques effectués après le sacrifice des animaux. **Pierre Liberge** (MDS-Pharma-Services) souligne la responsabilité du « Pathologiste » dont le travail consiste à comparer des lots d'animaux recevant un produit connu à différentes doses avec des animaux témoins, pour mettre en évidence d'éventuels effets indésirables liés à ce produit. Les résultats anatomo-pathologiques doivent être analysés à la lumière des autres données de l'étude, particulièrement les données cliniques et biochimiques. Le rapport du Pathologiste est un élément clé du rapport toxicologique final.

L'Académie remercie vivement les conférenciers de leur participation et de leur disponibilité, grâce auxquelles ce numéro du Bulletin, dédié au Médicament, a pu voir le jour.

Le Comité de Rédaction.