

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2014-2015

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 08 décembre 2014 à POITIERS
par Mademoiselle COUPÉ Aude
27/04/1988

Le rôle du pharmacien face à la sensibilité médicamenteuse du chien liée au
gène MDR1

Composition du jury :

Président : Madame la Professeure Page Guylène

Membres : Madame Bretagnolle Anne-Laure, Docteure en Pharmacie
Monsieur Hounkanlin Lydwin, Docteur en Pharmacie
Maître de conférences associé

Directeur de thèse : Monsieur Hounkanlin Lydwin

Résumé

La mutation nt230(del4) du gène MDR1 touche 11 races de chiens (colleys à poils courts et longs, bergers de Shetland, bergers australiens standards et miniatures, bergers blancs suisses, bobtails, English Shepherd, borders collies, Mac Nab, wällers, Silken Windhound et Longhaired Whippet). Le doute subsiste encore pour le berger allemand.

Cette mutation entraîne l'absence de la glycoprotéine-P des barrières protectrices de l'organisme, ce qui amène à des accumulations de xénobiotiques provoquant alors des intoxications parfois mortelles.

Les molécules potentiellement dangereuses sont tous les substrats de la glycoprotéine-P dont surtout : les lactones macrocycliques (ivermectine, doramectine, moxidectine, milbémycine oxime) émodepsine, lopéramide qui ne doivent pas être employées chez les chiens porteurs de la mutation. D'autres sont à utiliser avec une grande précaution et sous contrôle vétérinaire : acépromazine, butorphanol, vinblastine, vincristine, doxorubicine, érythromycine, spiramycine, métronidazole digoxine afoxonaler, sélamectine, corticostéroïdes, dompéridone, métoclopramide. Il faut éviter les interactions médicamenteuses avec les substrats de la glycoprotéine-P car cela entraîne de grand risque de surdosage des molécules employées.

Le rôle des pharmaciens d'officine est d'inciter les propriétaires de chiens susceptibles de porter la mutation à faire réaliser le test génétique établissant le profil MDR1 du chien. De plus, ils doivent également adapter leurs conseils à ce type de particularité. Et finalement, ils ont pour obligation de notifier au système de pharmacovigilance vétérinaire français les effets indésirables afin d'améliorer les connaissances de l'impact des médicaments sur de telles problématiques.

Mots Clés

Sensibilité médicamenteuse

Colleys

Mutation nt230(del4)

Gène MDR1

Glycoprotéine-P

Conseil vétérinaire en pharmacie

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2014-2015

Thèse n°

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 08 décembre 2014 à POITIERS
par Mademoiselle COUPÉ Aude
27/04/1988

<p>Le rôle du pharmacien face à la sensibilité médicamenteuse du chien liée au gène MDR1</p>
--

Composition du jury :

Président : Madame la Professeure Page Guylène

Membres : Madame Bretagnolle Anne-Laure, Docteure en Pharmacie
Monsieur Hounkanlin Lydwin, Docteur en Pharmacie
Maître de conférences associé

Directeur de thèse : Monsieur Hounkanlin Lydwin



PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
- GRIGNON Claire, PH
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Chimie Analytique

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais

- PERKINS Marguerite,

Remerciements

A Madame la Professeure Guylène Page

De la Faculté de Pharmacie de Poitiers,

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

Hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur en Pharmacie Lydwin Hounlanlin

De la Faculté de Pharmacie de Poitiers,

Qui nous a fait l'honneur de superviser ce travail

En témoignage de notre reconnaissance pour sa gentillesse et disponibilité

Sincères remerciements.

A Madame la Docteure en Pharmacie Anne-Laure Bretagnolle

Qui nous a fait l'honneur et le plaisir de participer à notre jury de thèse,

Pour sa gentillesse et sa passion à nous enseigner la pharmacie

Qu'elle voit ici le témoignage de notre reconnaissance et admiration.

Table des matières

Résumé	2
Mots Clés.....	2
Remerciements	5
Index des figures	3
Index des tableaux	3
Introduction.....	4
I. Le gène MDR1	5
1. La famille des gènes MDR	5
2. Découverte du gène MDR1 chez le chien et son produit.....	7
3. Découverte de la mutation MDR1 chez le colley	9
4. Les conséquences de la mutation nt230(del4)	12
5. Les races concernées : phylogénie de la mutation.....	16
6. Test de dépistage et nécessité de dépistage	22
II. Molécules et mutation nt230(del4)	23
1. Substrats de la P-gp, inhibiteurs et inducteurs	23
2. Exemple de la toxicité causée par l'ivermectine (31).....	24
3. Classements des molécules à risques et conséquences thérapeutiques....	26
III. Rôle du pharmacien d'officine.....	31
1. Législation du médicament vétérinaire	31
a. Définitions	31
b. Dispensation des médicaments vétérinaires	32
2. La pharmacovigilance vétérinaire	36
3. Démarche du pharmacien par rapport au problème MDR1	37
a. Dispensation de médicaments sur ordonnance	37
b. Vente conseil à l'officine.....	37
c. Etablissement d'une fiche conseil/résumé pour les pharmaciens	39
Conclusion.....	40
Annexes.....	42
Bibliographie.....	62
Liste des sites internet.....	66
Résumé	69
Mots Clés.....	69

Index des figures

FIGURE 1 : ORGANISATION SCHEMATIQUE DES TRANSPORTEURS ABC	6
FIGURE 2 EXON–INTRON ORGANIZATION OF THE CANINE MDR1 GENE ACCORDING TO GENBANK ACCESSION NOS. NM_001003215 (MRNA) AND NC_006596 (CANIS FAMILIARIS CHROMOSOME 14, WHOLE GENOME SHOTGUN SEQUENCE). D'APRES GEYER ET AL [10].....	7
FIGURE 3 : REPRESENTATION DE LA GP-P SELON MEALEY (15)	7
FIGURE 4 :ORGANISATION DE LA DELETION DES 4 PAIRES DE BASES SUR LE CHROMOSOME 14 CANIN D'APRES ROULET ET AL. (24)	10
FIGURE 5: MOINS DE 10% DE LA PROTEINE EST CONSERVE (15)	11
FIGURE 6 : ROLES DE LA GLYCOPROTEINE-P	12
FIGURE 7 : CONSEQUENCE DU DYSFONCTIONNEMENT DE LA GLYCOPROTEINE-P AU NIVEAU DU TISSU NERVEUX	13
FIGURE 8 : P-GP EXPRESSION AS FRACTION OF YOUNG (32)	13
FIGURE 9: ILLUSTRATION DE L'AXE HYPOTALAMIQUE-HYPOPHYSIAIRE-SURRENALE CHEZ LE CHIEN GENOTYPE SAUVAGE (A) ET CHEZ LE CHIEN MUTE (B) D'APRES MEALEY ET AL (34).....	14
FIGURE 10 : ARBRE GENEALOGIQUE DE LA LIGNEE DES COLLEYS D'APRES NEFF ET AL (35)	17
FIGURE 11 : CASCADE DE PRESCRIPTION.....	33

Index des tableaux

TABLEAU 1: EQUIVALENCE DE 3 GENES MDR INTER-ESPECE (6)	5
TABLEAU 2 : FAMILLE ABCB (ATP-BINDING CASSETTE SUBFAMILY B) CHEZ L'HOMME (9).....	6
TABLEAU 3 : LOCALISATION DE LA MUTATION DANS LES DIFFERENTES SEQUENCES REFERENCEES DANS GENBANK. (25).....	10
TABLEAU 4 ET 5 : PROBABILITE DE GENOTYPE DE LA DESCENDANCE EN FONCTION DES GENOTYPES PARENTAUX PAR TRANSMISSION AUTOSOMIQUE RECESSIVE	11
TABLEAU 5 : LA LOCALISATION TISSULAIRE DE LA P-GP ET SES DIFFERENTS ROLES	15
TABLEAU 6 : FREQUENCIES OF INFERRED FOUR-LOCUS HAPLOTYPES FOR MDR1-1 Δ -BEARING CHROMOSOMES AMONG AFFECTED BREEDS	18
TABLEAU 7 : FREQUENCES DE L'ALLELE MDR1 ET DES GENOTYPES DES DIFFERENTS RACES DANS L'ETUDE DE NEFF M. ET AL. (35).....	18
TABLEAU 8 : MDR1 GENOTYPING DATA FROM 6544 DOGS IN GERMANY. (39).....	20
TABLEAU 9 : EXEMPLES DE SUBSTRATS, INHIBITEURS ET INDUCTEURS CONNUS DE LA P-GP (LISTE NON EXHAUSTIVE) (43)	23
TABLEAU 10: TABLEAU RECAPITULATIF DES MOLECULES ET LEUR TOXICITE (LISTE NON EXHAUSTIVE).....	30
TABLEAU 11 : LES POSSIBILITES DE RENOUVELLEMENT DES MEDICAMENTS VETERINAIRES.....	35
TABLEAU 12 : ANTIPARASITAIRES POUVANT ETRE ADMINISTRES AUX CHIENS PORTEURS DE LA MUTATION.....	38

Introduction

Un grand nombre d'intoxications chez les chiens sont causées par des molécules couramment employées en médecine vétérinaire. Certaines races semblent plus sensibles que d'autres et cela s'est traduit par un adage « pieds blancs pas de traitements » auquel se sont fiés bien des vétérinaires. Ces dernières années, les avancées pharmacogénétiques ont permis de comprendre cette sensibilité médicamenteuse.

Seulement, si le diagnostic et les soins aux animaux sont réalisés par le professionnel spécialisé qu'est le vétérinaire, les pharmaciens sont aussi amenés à pratiquer la médecine des animaux.

En effet, l'activité officinale couvre la médecine tant humaine que vétérinaire. Même si cette dernière est moindre, il en découle que vétérinaires et pharmaciens sont amenés à collaborer autour du médicament, de sa délivrance et du signalement d'effets indésirables.

L'objectif de cette thèse est d'aider le pharmacien face au problème de sensibilité médicamenteuse, afin d'apporter des conseils de qualité.

C'est pourquoi dans un premier temps nous étudierons la cause génétique de la sensibilité médicamenteuse ainsi que ses conséquences physiologiques et les races de chiens qui sont concernées.

Ensuite, nous expliciterons quelles sont les molécules susceptibles d'être nocives aux chiens sensibles, et quels types d'intoxications elles peuvent causer.

Enfin, nous détaillerons ce que le pharmacien d'officine peut apporter à la pratique de la médecine vétérinaire et en matière de conseils. Nous réaliserons pour cela même une fiche conseil/résumé à l'adresse du pharmacien.

I. Le gène MDR1

1. La famille des gènes MDR

MDR signifie « multidrug resistance ». Ces gènes MDR codent pour des protéines reconnues comme responsables de résistance aux chimiothérapies anticancéreuses. La MDR est considérée responsable d'environ 50% de l'ensemble des échecs de chimiothérapie. Les cellules tumorales développent une protection contre les agents cytotoxiques ; elles expriment en grand nombre des protéines de transport MDR spécifiques qui refluent les cytostatiques. (1) En effet, le niveau d'expression de ces protéines de transport est d'autant plus élevé que les cellules MDR sont résistantes.

Cette résistance pléiomorphe a été décrite la première fois en 1970 sur des cellules ovariennes de hamsters chinois exposées à des concentrations croissantes d'actinomycine D. Il a été démontré que la résistance est étendue à de nombreuses molécules anticancéreuses comme les anthracyclines, les vinca-alcaloïdes (vinblastine, vincristine et vindésine), l'étoposide et la colchicine. (2)

En 1979, Riordan et Ling ont isolé une glycoprotéine membranaire à partir de cellules ovariennes de hamster chinois résistantes à la colchicine. (3) Elle a été appelée « glycoprotéine-P » (P-gp) en 1976 par Juliano et Ling ; P pour *permeability* car supposée modifiant la perméabilité de la membrane à certaines molécules (4). En effet, ces études ont montré que ces cellules MDR avaient une concentration intracellulaire en colchicine plus faible que les cellules non résistantes. La surexpression de la P-gp se traduit par une expulsion rapide des molécules cytotoxiques, hors du cytoplasme des cellules MDR.

En 1989, Chen et al et Roninson établirent la structure du gène appelé MDR1 codant pour la P-gp. (5) On dit « MDR1 » car premier membre de la famille de gènes MDR. En effet, on a découvert des isoformes de la P-gp. Selon les espèces, les divers représentants de la famille MDR ne sont pas tous retrouvés.

Espèce	Classe 1	Classe 2	Classe 3
Homme	MDR1	φ	MDR2/3
Souris	mMDR1a/mdr3	mMDR1b/mdr1	mMdr2
Hamster	Pgp1	Pgp2	Pgp3

Tableau 1: Equivalence de 3 gènes MDR inter-espèce (6)

La famille MDR fait elle-même partie de la superfamille des transporteurs ABC (ATP Binding Cassette). C'est la plus grande famille de protéines transmembranaires. Ces protéines lient l'ATP et utilisent l'énergie pour transporter diverses molécules à travers toutes les membranes cellulaires. Toutes les protéines de cette superfamille possèdent la même organisation structurale. Leur unité fonctionnelle est composée de deux domaines transmembranaires TDM (transmembrane domain) et de deux domaines cytoplasmiques NBD (Nucleotide binding domain). Les TDMs comportent chacun 6 hélices α transmembranaires, qui

sont les domaines hydrophobes du transporteur et sont spécifiques du substrat (reconnaissance et transport). Les domaines NBDs sont hydrophiles et impliqués dans la liaison à l'ATP et son hydrolyse. Ce sont des régions très conservées dans la famille ABC. Ils possèdent trois motifs caractéristiques : « walker A et B » séparés d'environ 120 acides aminés, et le motif signature « LSGGQ », situé dans le génome en amont du site codant pour le walker B. Sa présence sert à déterminer l'appartenance à la superfamille ABC. (7)

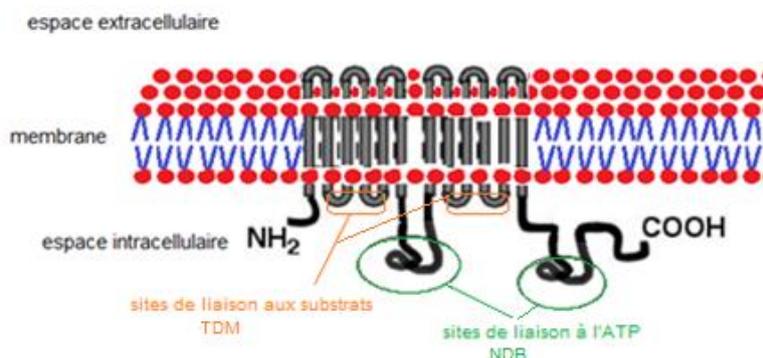


Figure 1 : Organisation schématique des transporteurs ABC

Grâce à l'identification de ces structures, 51 transporteurs ont été identifiés chez l'humain et sont répartis par les analyses phylogénétiques de Dean et al en sept sous-familles distinctes (8) : ABCA, ABCB, ABCC, ABCD, ABCE, ABCF, et ABCG. (Voir annexe 1).

Approved Symbol	Approved Name	Previous Symbols	Synonyms	Chromosome
ABCB1	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1	PGY1, MDR1, CLCS	P-gp, CD243, GP170, ABC20	7q21.12
TAP1	transporter 1, ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP)	ABCB2	PSF1, RING4, D6S114E	6p21.3
TAP2	transporter 2, ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP)	ABCB3	PSF2, RING11, D6S217E	6p21.3
ABCB4	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 4	PGY3, MDR3	MDR2, PFIC-3, GBD1	7q21
ABCB5	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 5		EST422562, ABCB5beta, ABCB5alpha	7p14
ABCB6	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 6 (Langereis blood group)		EST45597, umat, MTABC3	2q36
ABCB7	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 7	ABC7	EST140535, Atm1p, ASAT	Xq13.3
ABCB8	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 8		EST328128, M-ABC1, MABC1	7q36.1
ABCB9	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 9		EST122234	12q24
ABCB10	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 10		EST20237, M-ABC2, MTABC2	1q32
ABCB11	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 11	BSEP, PFIC2	ABC16, SPGP, PFIC-2, PGY4	2q24

Tableau 2 : Famille ABCB (ATP-binding cassette subfamily B) chez l'Homme (9)

ABCB est donc un autre nom de la famille MDR que nous étudions. Son premier membre est donc le gène MDR1 ou ABCB1 codant pour la protéine P-gp ou glycoprotéine-P.

2. Découverte du gène MDR1 chez le chien et son produit

En 1989, Lieberman et son équipe ont réalisé un immunomarquage positif à l'aide d'un anticorps monoclonal (C219) qui détecte la glycoprotéine-P dans la membrane de la bordure en brosse rénale de cellules ovariennes de hamster chinois de phénotype MDR. (10) Ils ont ainsi pu mettre en évidence une glycoprotéine-P humaine correspondante de 160kDa et une glycoprotéine-P canine de 170kDa. On en conclue que cette glycoprotéine-P canine existe bien et est similaire à la protéine humaine.

En 1998, Steingold et al. confirment dans leur étude (11) que chez le chien existe un gène homologue MDR1. Le gène transcrit fait 4.5Kb et possède 93% d'homologie avec le gène MDR1 humain et 90% avec ceux de la souris (mMDR1a) et du hamster (Pgp1).

Chez l'homme le gène MDR1 se trouve sur le chromosome 7 (12). Chez la souris le gène mMDR1a se trouve sur le chromosome 5 (13) et chez le chien, le cMDR1 se trouve sur le chromosome 14 (14). Le cMDR1 se compose de 28 exons.

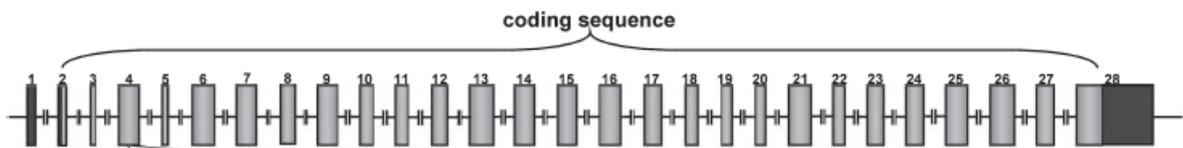


Figure 2 Exon-intron organization of the canine MDR1 gene according to GenBank Accession nos. NM_001003215 (mRNA) and NC_006596 (Canis familiaris chromosome 14, whole genome shotgun sequence). D'après Geyer et al [10]

La protéine correspondante est composée de 1280aa. Voir annexe 2.

La glycoprotéine-P humaine partage donc 93% d'homologie avec la protéine canine. Cela nous permet donc d'avoir une vue d'ensemble de la structure P-gp canine.

On distingue 2 domaines transmembranaires composés chacun de 6 hélices alpha (exclusivement constituées d'acides aminés hydrophobes tels que GLY, ALA, VAL, LEU, ILE, PHE), et 2 domaines de liaisons à l'ATP. De ce point de vue organisationnel, la glycoprotéine-P est donc conforme au modèle de la superfamille ABC.

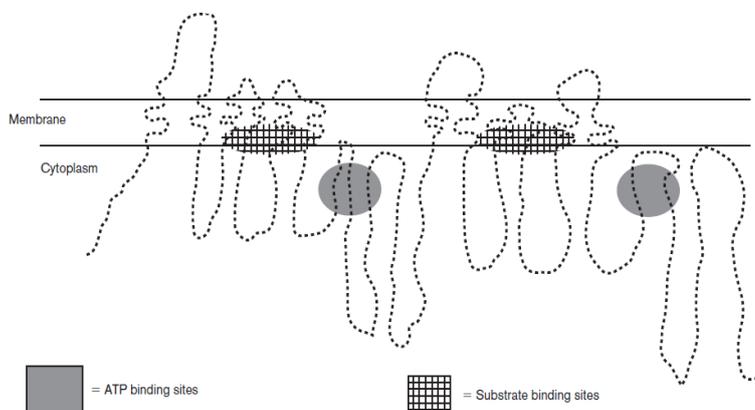


Figure 3 : Représentation de la gp-P selon Mealey (15)

L'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP) fournit l'énergie nécessaire pour le transport actif des drogues permettant ainsi au transporteur de fonctionner malgré un fort gradient de concentration. (15)

Lorsque l'ATP se lie aux domaines NBD, il se produit un changement de conformation des domaines TMD permettant ainsi la translocation membranaire des substrats à transporter. (16)

Deux types d'activités ATPasiques ont été découverts (17):

- Activité basale provoquée par le transport de substrats hydrophobes endogènes,
- Activité stimulée provoquée par le transport de substrats exogènes

Ces deux types d'activités ATPasiques (basales ou stimulées) ainsi que les deux types de substrats (endogènes ou exogènes) font que la glycoprotéine-P se distingue des autres transporteurs de la superfamille ABC.

Deux types de modèles de pompe active sont alors proposés : l'aspirateur hydrophobe décrit par Gottesman et Pastan (18) et le modèle de flippase par Gottesman et Higgins (19). Ces deux hypothèses sont encore sujettes à controverses. Dans son étude de 2007, Hennessy explique qu'il est bien difficile de choisir entre les deux mécanismes. Il est possible que le modèle utilisé sur le moment dépende de la nature du substrat transporté (20).

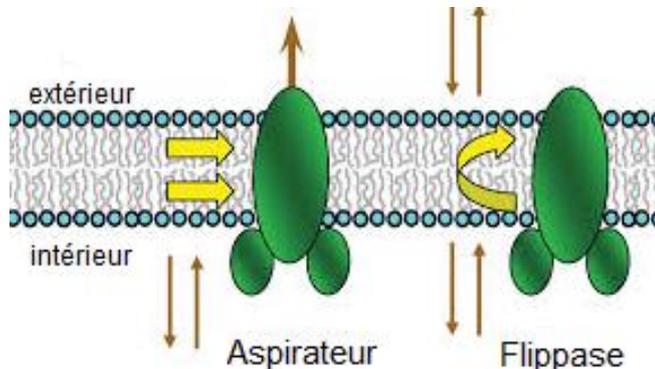


Figure 4 : Mécanismes d'aspirateur hydrophobe et de flippase

3. Découverte de la mutation MDR1 chez le colley

L'adage, connu des vétérinaires, « pieds blancs, pas de traitement » souligne la sensibilité de certains chiens, à certaines molécules. En effet, dès 1983 on décrit des phénomènes de neurotoxicité causés par l'ivermectine chez les colleys (21).

Dans les années 1990, l'équipe Schinkel et al (22) travaille avec des souris dont le gène *mdr1a* a été inactivé. Ces chercheurs pensaient que ces souris deviendraient malades ou présenteraient une baisse de fécondité. Mais aucune anomalie anatomique ou physiologique ne fut observée. Ils conclurent alors que la glycoprotéine-P n'était pas essentielle pour les fonctions de base de la vie. Seulement, le laboratoire fut infesté accidentellement par des mites ; selon le protocole, une application topique par vaporisation d'ivermectine a été faite pour détruire les parasites. Le résultat fut que quasiment toutes les souris *mdr1-a* knockout étaient mortes le lendemain contrairement aux souris de type sauvage. Dans le cerveau des souris génétiquement déficientes, les concentrations d'ivermectine étaient environ 100 fois supérieures à celles mesurées dans les souris sauvages. C'est donc par hasard que les études sur le rôle de transporteur de la glycoprotéine-P ont débuté.

Le parallèle avec les colleys a été très vite fait et le séquençage du génome MDR1 canin a permis de comparer les séquences de chiens sensibles et non sensibles à l'ivermectine. Plusieurs études en sont arrivées aux mêmes conclusions.

D'une part, l'équipe de Mealey et al (23) a testé une première hypothèse de différence de niveau d'expression de la glycoprotéine-P dans deux groupes de chiens sensibles et non sensibles. Ils ont pour cela réalisé une RT-PCR semi-quantitative afin de calculer les taux d'expression, et cela a permis de mettre en évidence l'absence de différence de niveau d'expression entre les chiens sensibles et ceux non sensibles.

Leur deuxième hypothèse était que les chiens sensibles à l'ivermectine présentent une glycoprotéine-P non fonctionnelle. Ils ont alors séquencé l'ADN correspondant au gène *cMDR1* de chaque groupe et comparé cette séquence à celle référencée dans Genbank (GenBank AF 045016 de février 1998). La séquence ADN du groupe « chiens non sensibles » est identique à celle de Genbank alors que celle des chiens sensibles révèle une délétion constante de 4 paires de bases au niveau du codon 296.

D'autre part, Roulet et son équipe (24) ont refait le séquençage du génome du Beagle et ont confirmé cette même mutation. Elle se trouve au niveau de l'exon 4 en position 164.

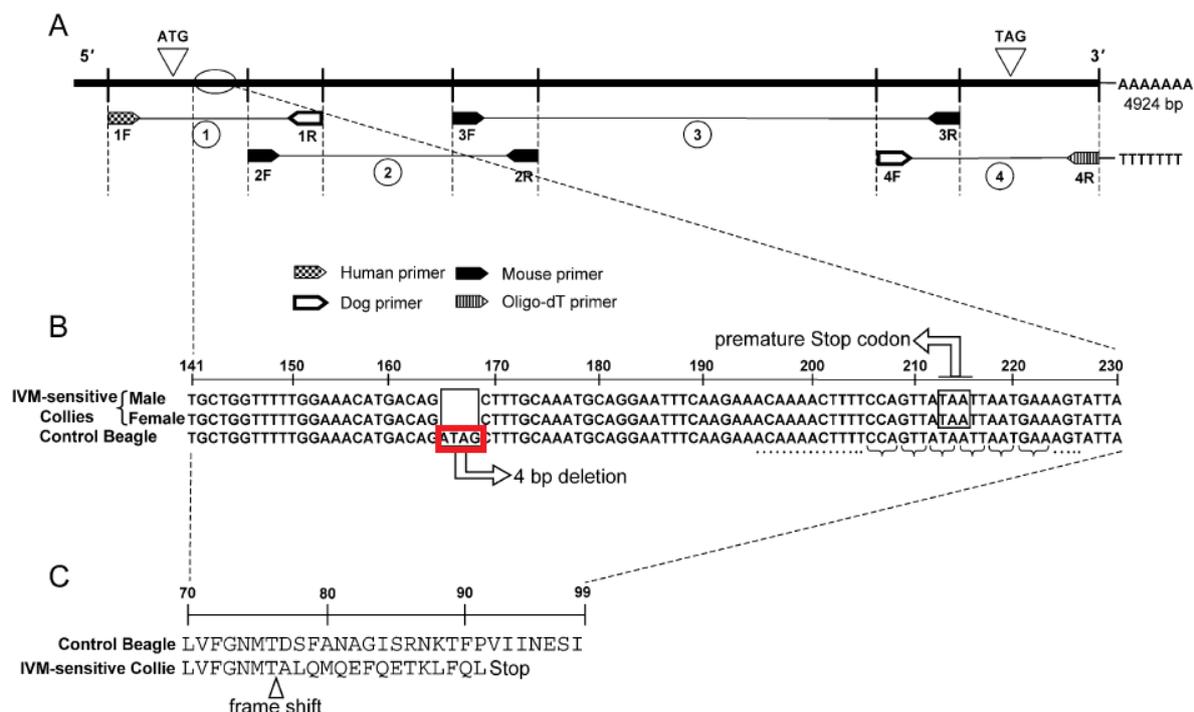
En fait, l'étude de Klintzsch (25) explique que dans les séquences d'ADNc (ADN complémentaire) référencées dans Genbank la délétion de 4 paires de bases est localisée différemment. Mais si on s'intéresse à la séquence codante (CDS), cette mutation est en position 230 : c'est la nt230(del4).

Summary of canine *MDR1* cDNA sequences available in the GenBank database. Some sequences diverge in the length of the 5' untranslated region. For these sequences position of the CDS and localization of the nt230[del4] *MDR1* mutation are indicated.

Nucleotide				Protein		Dog breed	Tissue
Accession number	cDNA (bp)	CDS position	nt230[del4] position	Accession number	Protein (aa)		
AF045016	4317	70-3912	296	AAC02113	1280	Beagle	Colon
AF536758	4279	17-3862	246	AAN05645	1281	Beagle	Undefined
DQ068953	3846	1-3846	230	AAY67840	1281	Beagle	Blood
AY582533	3846	1-3846	230	AAS91647	1281	Undefined	Undefined
FJ617477	3846	1-3846	230	ACM77791	1281	Border Collie	Undefined
AJ419568	3934	7-282	236	CAD12806	91	Collie	Liver
AB066299	2005	754-2758	-	BAB83959	668	Undefined	Lymphoma
AF092810	1107	1678-2784	-	AAC62505	369	Undefined	Undefined
AF403240	404	1900-2303	-	AA017309	135	Undefined	Undefined

Tableau 3 : Localisation de la mutation dans les différentes séquences référencées dans Genbank. (25)

Elle provoque alors un décalage de lecture à partir de l'acide aminé 75 aboutissant à un codon stop au niveau de l'acide aminé 91 et ainsi une protéine non fonctionnelle est créée. (Voir annexe 3)



(A) Strategy for canine *MDR1* gene fragment amplification. Four overlapping cDNA fragments were amplified spanning the entire coding sequence of the gene. The nature of the PCR primers is indicated. (B) Comparison of cDNA sequences showing a 4-bp deletion in the ivermectin-sensitive Collie gene (GenBank accession nos.: AF045016 and AF269224 for wild-type Beagle, AJ419568 for ivermectin-sensitive Collies). (C) Peptide-translated sequence. Frame shift in the Collie gene, which results from the 4-bp deletion. Premature Stop codon at position 91 of the P-glycoprotein peptide sequence in ivermectin-sensitive Collies.

B : Comparaison de la séquence d'ADN complémentaire : La délétion des 4 paires de base est responsable d'un décalage du cadre de lecture.

C : Séquence peptidique correspondante : Présence d'un codon stop précoce en position 91 de la glycoprotéine-P chez les colleys mutés

Figure 5 : Organisation de la délétion des 4 paires de bases sur le chromosome 14 canin d'après Roulet et al.(24)

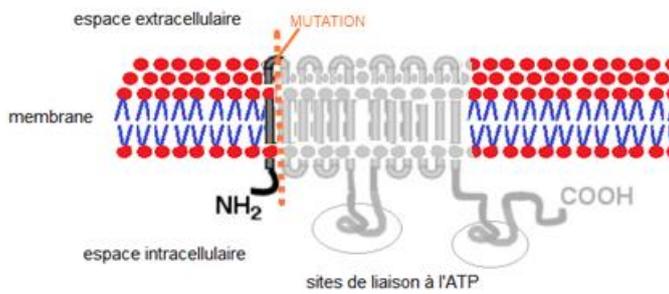


Figure 6: Moins de 10% de la protéine est conservé (15)

La mutation provoque une perte de plus de 90% de la glycoprotéine-P, seul le début de la protéine est alors conservé, perdant les sites de liaisons à l'ATP et aux substrats. Ainsi, la protéine tronquée ne peut plus réaliser sa fonction de transporteur membranaire.

Les colleys sensibles à la neurotoxicité de l'ivermectine sont tous homozygotes mutants (*cMDR1*^{-/-}), en accord avec le mode de transmission autosomique récessive de la sensibilité. (23)

		Père						
		Non porteur(+/+)		Porteur sain (+/-)		Atteint (-/-)		
		+	+	+	-	-	-	
Mère	Non Porteuse (+/+)	+	(+/-) Non porteur	(+/-) Non porteur	(+/-) Non porteur	(+/-) Porteur sain	(+/-) Porteur sain	(+/-) Porteur sain
		+	(+/-) Non porteur	(+/-) Non porteur	(+/-) Non porteur	(+/-) Porteur sain	(+/-) Porteur sain	(+/-) Porteur sain
	Porteuse saine (+/-)	+	(+/-) Non porteur	(+/-) Non porteur	(+/-) Non porteur	(+/-) Porteur sain	(+/-) Porteur sain	(+/-) Porteur sain
		-	(+/-) Porteur sain	(+/-) Porteur sain	(+/-) Porteur sain	(-/-) atteinte	(-/-) atteinte	(-/-) atteinte
	Atteinte (-/-)	-	(+/-) Porteur sain	(+/-) Porteur sain	(+/-) Porteur sain	(-/-) atteinte	(-/-) atteinte	(-/-) atteinte
		-	(+/-) Porteur sain	(+/-) Porteur sain	(+/-) Porteur sain	(-/-) atteinte	(-/-) atteinte	(-/-) atteinte

		Père		
		Non porteur (+/+)	Porteur sain (+/-)	Atteint (-/-)
Mère	Non porteuse (+/+)	100% non porteurs	50% non porteur (+/+) 50% porteur sain (+/-)	100% porteurs sains (+/-)
	Porteuse saine (+/-)	50% non porteur (+/+) 50% porteur sain (+/-)	50% porteur sain (+/-) 25% atteint (-/-) 25% non porteur (+/+)	50%porteur sain (+/-) 50% atteint (-/-)
	Atteinte (-/-)	100% porteurs sains (+/-)	50% porteur sain (+/-) 50% atteints (-/-)	100% atteint (-/-)

Tableau 4 et 5 : probabilité de génotype de la descendance en fonction des génotypes parentaux par transmission autosomique récessive

4. Les conséquences de la mutation nt230(del4)

Les conséquences de la mutation sur l'organisme sont liées aux rôles de la P-gp.

Chez les mammifères, la glycoprotéine-P est ubiquitaire mais exprimée à différents taux selon les tissus: sur la membrane luminale des cellules endothéliales des capillaires de la barrière hémato-encéphalique (26), sur la membrane luminale des cellules endothéliales des capillaires testiculaires (27), sur la bordure apicale des cellules épithéliales du tube digestif (28), dans les cellules épithéliales du placenta (26), dans les cellules épithéliales des tubules proximaux rénaux et chez les cellules des canalicules biliaires (29).

Le rôle de la P-gp est fondamental dans la protection de l'organisme selon deux mécanismes : (30)

- Pompe de reflux : transporteur membranaire permettant d'évacuer les xénobiotiques. Au niveau de la barrière hématoencéphalique, elle transporte certaines substances du liquide céphalorachidien vers le sang. Dans la barrière intestinale, elle diminue l'absorption de ces substrats.
- Augmentation de l'excrétion de substances au niveau rénal, biliaire et intestinal.

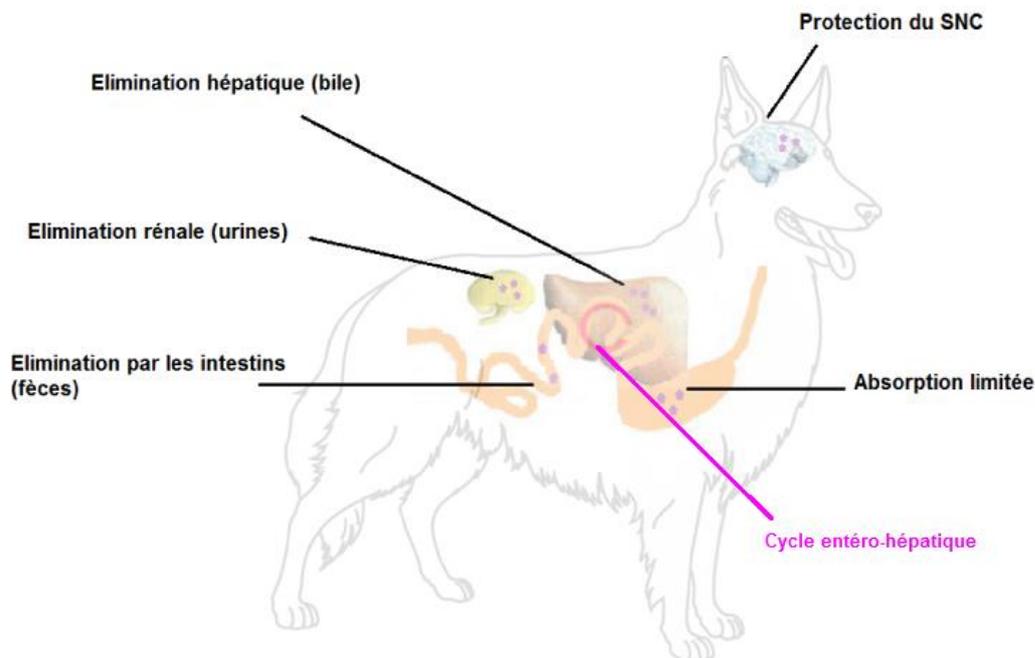


Figure 7 : Rôles de la glycoprotéine-P

Le cycle entéro-hépatique est le processus selon lequel les médicaments, qui sont éliminés par voie biliaire après métabolisation hépatique, peuvent alors être réabsorbés au niveau du duodénum et repasser dans la circulation générale. Leur concentration plasmatique augmente alors en un effet rebond normalement limité par l'action des P-gp.

On en déduit alors les conséquences d'un défaut des fonctions de la glycoprotéine-P dans le corps. Ce défaut de fonction être occasionnel par la présence de molécules aux propriétés inhibitrices, ou alors permanent du fait de la mutation. Ainsi, toutes les molécules habituellement substrats de la glycoprotéine-P vont voir une augmentation de leur toxicité selon divers mécanismes dépendants des molécules.

Prenons l'exemple de l'ivermectine : en l'absence des P-gp, elle n'est plus expulsée du système nerveux central et s'accumule jusqu'à provoquer la mort de l'animal.

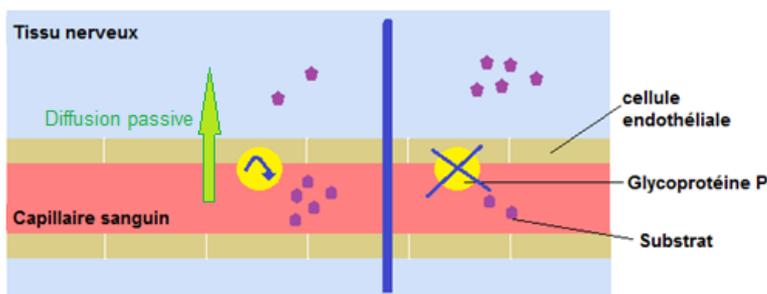


Figure 8 : Conséquence du dysfonctionnement de la glycoprotéine-P au niveau du tissu nerveux

La digoxine comme beaucoup de médicaments est éliminée principalement par la voie rénale. En l'absence de P-gp, ces molécules voient leurs concentrations plasmatiques augmenter par une absorption intestinale accrue et une diminution d'élimination.

Les études démontrent que les chiens hétérozygotes MDR1(+/-) sont également sensibles à certaines molécules mais de moindre manière. Ils peuvent aussi présenter des signes cliniques d'intoxication alors moins prononcés et/ ou pour des quantités de médicaments plus élevées. (31)

Il faut savoir que le taux d'expression de la P-gp varie avec l'âge. (32) Plus le chien vieillit, plus sa présence augmente dans le foie, et moins dans l'intestin. Elle reste constante au niveau de la barrière hémato-encéphalique mais diminue dans les reins.

Tissue-specific changes in P-gp expression with age. The effect of age on P-gp expression in four tissues (liver, dotted line; intestine, long dashed line; kidney, solid line; BBB, short dashed line) was evaluated by Western blot analysis. Values are expressed as a fraction of the young and represent the mean values for each age group relative to the mean value for the young.

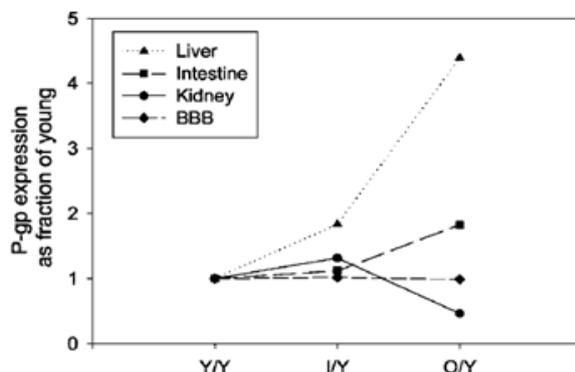


Figure 9 : P-gp expression as fraction of young (32)

On peut alors évaluer l'expression de la P-gp en fonction de la mutation et de l'âge du chien ainsi que les conséquences.

- Chien jeune et homozygote sain : les P-gp protègent l'organisme (réduction de l'absorption, élimination favorisée, pas de stockage dans le système nerveux central).
- Chien âgé et homozygote sain : l'élimination rénale est diminuée alors que l'élimination biliaire est favorisée et l'absorption intestinale est diminuée (moins de risque de réabsorption suite au cycle entéro-hépatique). Le cerveau est toujours aussi bien protégé.
- Chien jeune touché par la mutation (+/- ou -/-) : le système nerveux central n'est plus aussi bien protégé, voir plus du tout. Les éliminations rénale et biliaire sont réduites alors que l'absorption intestinale est augmentée.
- Chien âgé touché par la mutation (+/- ou -/-) : les risques sont augmentés par rapport au jeune chien. L'élimination rénale est encore diminuée alors que l'élimination biliaire est augmentée. Associée avec une plus grande absorption intestinale, il y a un fort risque de cycle entéro-hépatique d'où une concentration plasmatique plus élevée et donc potentiellement toxique.

La P-gp a également pour substrat les hormones stéroïdiennes. (33) Mealey mène une étude en 2007 dans laquelle elle met en évidence que l'axe hypothalamique-hypophysaire-surrénale des chiens mutés MDR1 est supprimé en comparaison des chiens au phénotype sauvage. Par conséquent, il y a pénétration accrue de corticoïdes dans le système nerveux central ce qui accentue le rétrocontrôle négatif sur les hormones de stress. Cela ne semble pas perturber l'activité physiologique basale. Par contre, cela expliquerait la difficulté connue des colleys, bergers de Shetland ou bergers australien à répondre au stress (choc septique, maladie, hospitalisation) et aux thérapeutiques.

A : La P-gp limite l'entrée du cortisol dans le système nerveux central, cela limite le rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de CRH (corticolibérine) et ACTH (hormone corticotrope)

B : Le cortisol dans le système nerveux central provoque un rétrocontrôle élevé sur les sécrétions de CRH et ACTH et finalement de cortisol

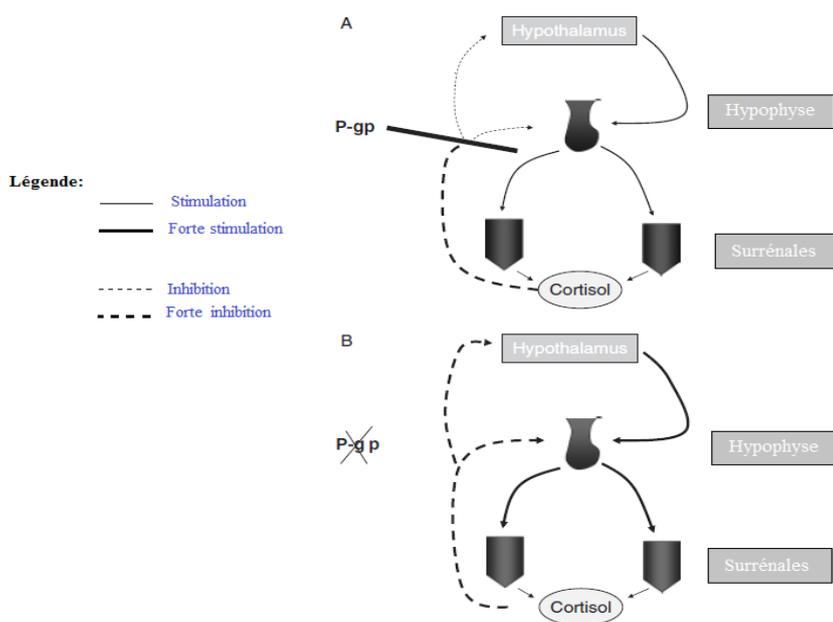


Figure 10: Illustration de l'axe hypothalamique-hypophysaire-surrénale chez le chien génotype sauvage (A) et chez le chien muté (B) d'après Mealey et al (34)

En conclusion ce tableau présente les rôles de la glycoprotéine-P en fonction de leur localisation :

Organe	Localisation	Fonction
SNC	Face luminale des cellules endothéliales de la BHE	Protection du SNC
Testicules	Cellules endothéliales des capillaires sanguins = Barrière hémato-testiculaire	Protection des spermatozoïdes
Intestin grêle, colon	Pôle apical des cellules épithéliales	Sécrétion des xénobiotiques dans la lumière intestinale
Placenta	Trophoblastes	Protection du fœtus
Rein	Pôle apical des cellules du tube contourné proximal	Sécrétion des xénobiotiques dans l'urine
Foie	Membrane du canalicule biliaire des hépatocytes	Sécrétion des xénobiotiques dans la bile
Surrénales	Surface des cellules de la medulla et du cortex	Sécrétion des stéroïdes endogènes

Tableau 5 : La localisation tissulaire de la P-gp et ses différents rôles

5. Les races concernées : phylogénie de la mutation

La sensibilité des colleys pour l'ivermectine n'est pas la seule hypersensibilité médicamenteuse constatée. On a retrouvé des sensibilités médicamenteuses (ex : le loperamide) dans d'autres races. Les chercheurs ont donc été amenés à travailler sur le sujet. Ainsi une première étude réalisée par Neff et al (34) s'est basée sur 4 groupes de chiens :

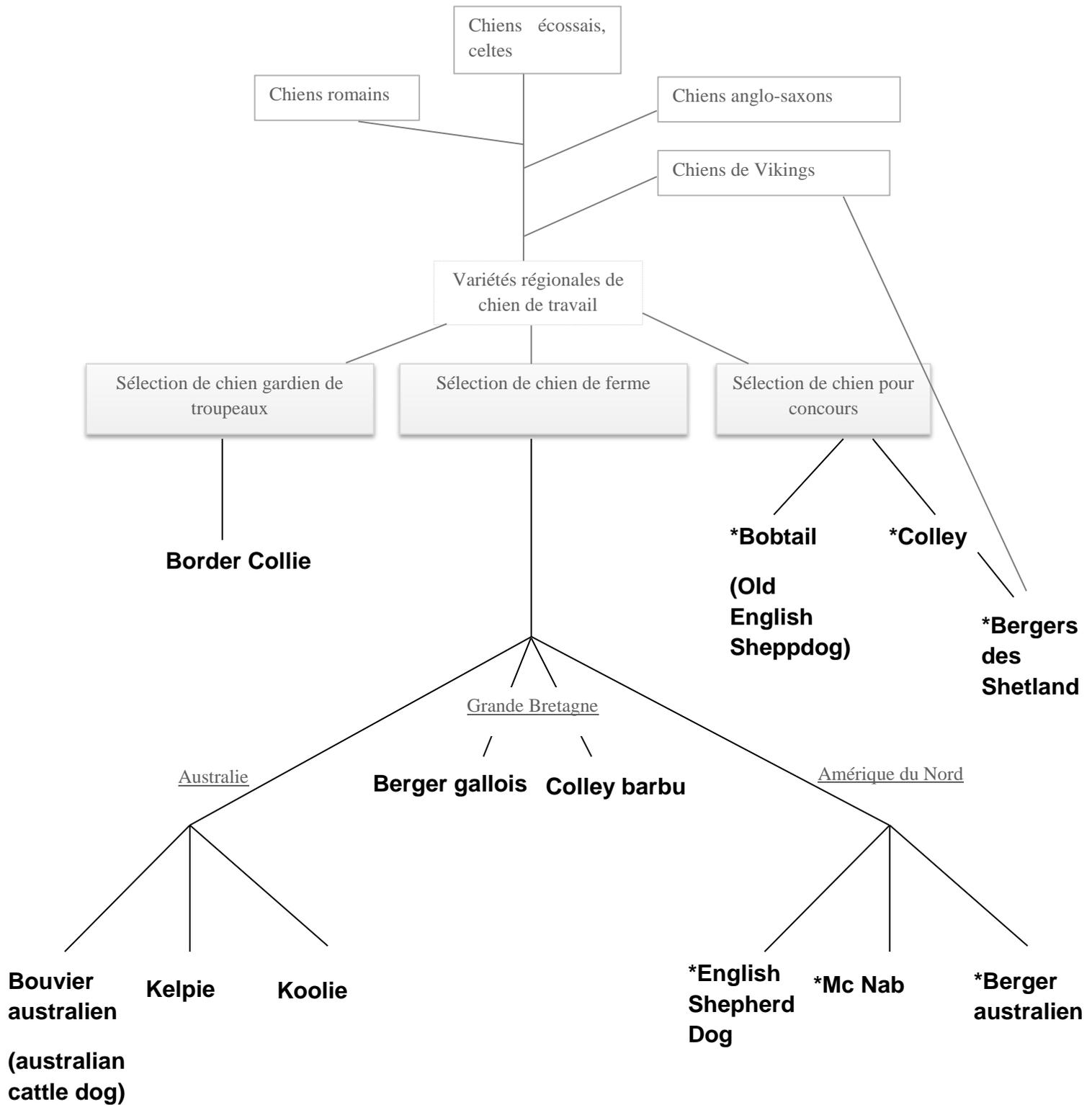
- Chiens de races apparentées au colley
- Chiens de bergers non censés être apparentés à la race des colleys
- Chiens au phénotype sensible
- 1000 Chiens sélectionnés aléatoirement parmi 90 races différentes

Il résulte de cette étude que l'allèle muté est présent dans 8 races de chiens :

- Colley
- Berger de Shetland
- Berger australien (standard et miniature)
- Mac Nab
- English Shepherd
- Bobtail
- Whippet à poils longs (long haired whippet)
- Silken Windhound

Cette étude révèle l'origine unique de la mutation. En mesurant les distances de liaison des haplotypes I et II (haplotypes majoritaires), les chercheurs ont conclu que la mutation date de 40 à 120 générations (calculs approximatifs) ; ce n'est donc pas une mutation antique (de plus de 250 générations de présence). Si l'on considère que le temps d'une génération est de 4 ans (selon les règles d'élevage moderne), on en déduit que la mutation remonte au 14^{ième} siècle. Ainsi, les chiens porteurs de la mutation auraient un ancêtre commun vivant en Grande-Bretagne avant la distinction des races dans les années 1800. Les chiens de bergers vivaient, à l'époque, en groupe et ont fait l'objet de nombreux croisements destinés à sélectionner les races au fil des années dans le but d'améliorer les qualités de travail sur troupeau.

Voir la figure 11 page suivante.



Les races où l'allèle muté a été détecté sont précédées d'un *.

Figure 11 : Arbre généalogique de la lignée des colleys d'après Neff et al (35)

L'étude des haplotypes dans chaque race renseigne sur l'apparition de la mutation. Chez les colleys et les bobtails, la diversité des haplotypes ainsi que la fréquence élevée de présence de l'allèle muté signifient que la mutation est présente dans ces races depuis longtemps contrairement au whippet à poil long et au silken windhound.

Whippet et silken windhound ne sont pas de la lignée phylogénétique du colley, ce sont deux races de chiens de chasse (des lévriers). Seulement, la mutation du whippet à poil long proviendrait d'un mélange avec des bergers de Shetland. En effet, un seul éleveur dans les années 1950 a reconstruit cette race en présence des bergers de Shetland ; de plus, l'haplotype II est majoritaire dans ces deux races. Le Silken Windhound lui est issu directement d'un croisement avec le whippet dans les années 1980, il possède d'ailleurs l'haplotype II.

Haplotypes	Miniature									
	Collie U.K. (n = 123)	Collie U.S. (n = 177)	Australian Shepherd (n = 48)	Australian Shepherd (n = 29)	English Shepherd (n = 13)	McNab (n = 12)	Old English Sheepdog (n = 10)	Shetland Sheepdog (n = 32)	Longhaired Whippet (n = 74)	Silken Windhound (n = 30)
I 239 <i>mdr1</i> 173 259 153	0.236	0.542	0.354	0.759	0.308		0.100	0.063		
239 <i>mdr1</i> 173 259 157	0.041				0.692					
239 <i>mdr1</i> 173 259 155	0.577									
239 <i>mdr1</i> 173 259 159							0.600			
243 <i>mdr1</i> 173 255 153							0.200			
245 <i>mdr1</i> 173 251 153		0.147						0.125		
247 <i>mdr1</i> 173 255 159							0.100			
II 249 <i>mdr1</i> 173 259 153	0.106	0.181	0.521	0.207				0.781	0.986	0.733
249 <i>mdr1</i> 173 259 157		0.017	0.042			1.000				
249 <i>mdr1</i> 175 259 161										0.233
Other	0.040	0.113	0.083	0.034				0.031	0.014	0.034

n, number of mutant chromosomes. Haplotypes I and II are bold, as are the most frequent haplotypes for each breed. The loci order is C14.866-*mdr1*-1Δ-REN103E18-REN144I15-GO1506. Table 9, which is published as supporting information on the PNAS web site, provides a full list of mutant haplotypes.

Tableau 6 : Frequencies of inferred four-locus haplotypes for *mdr1*-1Δ-bearing chromosomes among affected breeds

Race	Nombre de chiens	allèle muté (%)	Génotype		
			-/- (%)	+/- (%)	+/+ (%)
Berger Australien	178	16,6	1,7	29,8	68,5
Berger Australien miniature	56	25,9	3,6	44,6	51,8
Colley	263	54,6	31,2	46,8	22,0
English Shepherd	91	7,1	0	14,3	85,7
Berger de Shetland	190	8,4	1,1	14,7	84,2
Mac Nab	35	17,1	2,8	28,6	68,6
Bobtail	151	3,6	0	7,3	92,7
Whippet à poils longs	89	41,6	15,7	51,7	32,6
Silken Windhound	84	17,9	1,2	33,3	65,5

Tableau 7 : Fréquences de l'allèle MDR1 et des génotypes des différents races dans l'étude de Neff M. et al. (35)

Dans cette étude, on n'a pas retrouvé d'allèle muté chez trois races apparentées au colley mais dont pourtant certains individus ont présenté une sensibilité à l'ivermectine : border collie, colley barbu et bouvier australien. Il est possible qu'il existe une autre mutation non connue étant donné la cause de la sensibilité médicamenteuse ou bien, comme le suppose une deuxième étude, il s'agit d'une fréquence d'allèle muté trop faible.

Cette deuxième étude a été menée par Geyer J. et al (35) portant sur 1500 chiens de races apparentées au colley : colley, berger australien, berger de Shetland, colley barbu, border collie, bobtail, wäller. Le wäller est une race allemande obtenue par le croisement du briard et du berger australien.

Cette fois, l'allèle muté a été retrouvé dans toutes les races sauf le colley barbu, ce qui porte à 10 le nombre de races touchées par la mutation :

- Colley à poils longs et courts
- Berger de Shetland
- Berger australien (standard et miniature)
- Mac Nab
- English Shepherd
- Bobtail
- Whippet à poils longs
- Silken Windhound
- Border Collie
- Wäller

Cette même équipe de Geyer J. a, en 2007 (36) , détecté cette même mutation du cMDR1 chez des individus berger blanc suisse (ou berger américain) après intoxication à la doramectine. Ces chiens portaient tous le même haplotype, ce qui signifie à nouveau que l'apparition de la mutation dans la race est récente. Par ailleurs, cet haplotype est l'haplotype majoritaire des whippets à poils longs (98.6%), des silken windhound (73.3%), des bergers de Shetland (78.1%) et des bergers australiens (52.1%) mais pas chez les colleys (11-18%) selon l'étude de Neff (34). On suppose donc que les bergers blancs suisses descendent des lévriers. Cela porte donc à 11 le nombre de races touchées.

En 2008, Mealey et Meurs (37) testent 5368 chiens d'Amérique du nord : 7 races sont confirmées atteintes par la mutation (colley, whippet à poils longs, silken windhound, berger australien grand et miniature, berger de Shetland, bobtail, et border collie) ; et une nouvelle race est déclarée touchée : le berger allemand.

En 2010, une très grosse étude reprend la recherche de toutes les races atteintes (38).

- 7378 données de génotypes MDR1 d'Allemagne sont utilisées représentant 106 races (comme colley, berger australien, berger de Shetland, border collie, berger suisse, chien de berger anatolien, wäller, colley barbu, lévrier, bobtail, bouvier australien, chien-loup irlandais, belge tervuren, barzoï, shar pei, kelpie et whippet à poils longs), 261 chiens croisés dont un parent est un pure race et 118 chiens bâtards
- ainsi que 7500 cas rapportés de la littérature d'autres pays.

Ne sont pas incluses dans cette étude trois races qui sont trop peu présentes en Allemagne : english shepherd, mac nab et silken windhound ; elles ont été identifiées comme atteintes par la mutation nt230(del4) MDR1 par les études précédentes (Neff en 2004 et Mealey et Mœurs en 2008).

Il en résulte que la mutation touche 9 races : colley, whippet, berger de Shetland, berger australien grand et miniature, wäller, berger blanc suisse, bobtail et border collie ; ainsi que certains chiens descendants de chiens de races, et des bâtards.

Dog breed	No. of dogs, Σ 6544	Allelic frequency (%) MDR1(-)	Genotype (%)		
			MDR1(+/+)	MDR1(+/-)	MDR1(-/-)
Collie ^a	2227	59	19	45	36
Longhaired Whippet	20	45	25	60	15
Shetland Sheepdog	960	30	49	43	8
Miniature Australian Shepherd	72	24	54	43	3
Australian Shepherd	1908	22	62	32	6
Wäller	110	17	65	35	0
White Swiss Shepherd	274	14	75	23	2
Old English Sheepdog	67	4	92	8	0
Border Collie	527	1	98.7	0.9	0.4
Herding breed mix ^b	261	8	86	12	2
Mixed breed ^c	118	2	97	3	0

^a Dogs classified as American Collie, Longhaired/Rough Collie, Smooth Collie, or Collie were summarised as Collie.

^b Dogs for which at least one parent was known to be a herding breed (e.g., Collie or Border Collie).

^c Dogs for which the parentage was either unknown or no parental herding breed was present.

Tableau 8 : MDR1 genotyping data from 6544 dogs in Germany. (39)

Ces résultats sont en accord avec les résultats des études précédentes. Cela confirme aussi l'absence de mutation chez les colleys barbus, les chiens de berger anatolien, les lévriers, les bouviers australiens, les barzoïs, les chiens loups irlandais. Les chiens testés sont nombreux dans chaque espèce, ce qui signifie bien que ces dernières races ne sont probablement pas touchées par la nt230(del4)MDR1. Cela est particulièrement vrai pour le colley barbu (438 chiens testés).

Les résultats sont moins évidents pour le berger allemand. Bien que le berger allemand soit fréquent en Allemagne, il n'y a eu que 13 échantillons analysés et aucun n'est touché par la mutation. Par contre, beaucoup de bergers blancs suisses ont été testés, et ici la fréquence allélique MDR1- est de 14% et de 13% dans l'étude précédente de Geyer (36). Or, d'après la phylogénie des races le berger blanc suisse est lié au berger allemand. De plus, aux Etats-Unis le berger allemand et le berger blanc suisse sont confondus alors qu'en Europe ce sont deux races bien distinctes. On peut alors supposer que dans leur étude, Mealey et Meurs (37) ont testé des bergers blancs suisses à la place de bergers allemands et ainsi déclaré une race affectée supplémentaire. Néanmoins, comme peu de bergers allemands ont été testés dans cette étude de 2010, il conviendrait de réaliser d'autres études.

Pour conclure, on dénombre 11 races touchées par la mutation et 1 race pour laquelle le doute subsiste :

- Colley
- Berger de Shetland
- Berger australien (standard et miniature)
- Mac Nab
- English Shepherd
- Bobtail
- Border collie
- Wäller
- Whippet à poils longs
- Silken Windhound
- Berger blanc suisse
- Et le berger allemand ?

En 2009, la dépêche vétérinaire annonce qu'en France seules sont concernées les races : colley, berger australien, berger de Shetland, berger blanc suisse et whippet à poils longs. (39) A noter que tous les chiens non pur race mais descendants de parents racés peuvent également être porteurs de la mutation.

Un tableau reprenant toutes les données du génotype des différentes races des différentes études à travers le monde vous est présenté en annexe 4.

Les photos des différentes races sont à voir en annexe 5.

6. Test de dépistage et nécessité de dépistage

Pour connaître le risque d'intoxication liée au MDR1, le plus simple moyen est le test génétique. Chez les races à risque, le test peut être fait dès la naissance. Ce dépistage préventif permettra par la suite d'adapter les prescriptions médicamenteuses. Le test peut également être fait après des signes d'intoxication neurologique chez un chien traité pour confirmer la sensibilité médicamenteuse.

Seulement, c'est au niveau des élevages qu'il faut faire une sélection basée sur la génétique pour pouvoir éliminer à long terme la mutation dans chaque race. C'est en fonction de la fréquence de l'allèle muté et du nombre de représentants dans chaque race que les stratégies seront adaptées. (30) Plus la taille de la population d'une race est réduite, plus il y a risque de consanguinité. Les chiens hétérozygotes MDR1 (+/-) ne peuvent alors être totalement exclus de la reproduction. Si la fréquence de l'allèle muté est faible, la plupart des chiens hétérozygotes MDR1 (+/-) pourront alors être exclus de la reproduction sans trop de risque de consanguinité.

Différents laboratoires proposent le test de dépistage qui est simple, et efficace. En effet, il suffit d'un échantillon sanguin prélevé par le vétérinaire ou encore un frottis buccal qui peut être fait à domicile par le propriétaire à l'aide d'un kit de prélèvement.

Plusieurs informations pour la bonne réalisation du prélèvement d'ADN sont à prendre en compte : (40) (41)

- Même si le test peut être réalisé à n'importe quel âge du chiot, il est préférable d'attendre qu'il soit sevré car sinon il est possible que l'échantillon présente des traces de l'ADN maternel par l'intermédiaire du lait.
- Il est important d'attendre au moins 30min après un repas avant de réaliser le prélèvement.
- Une brosse est à usage unique.
 - a. D'une main, tenir la brosse entre le pouce et l'index, de l'autre soulever le coin de la lèvre supérieure. Y placer la brosse contre la surface interne de la joue et rabattre la lèvre.
 - b. En maintenant la gueule du chien fermée, brosser la gencive et l'intérieur de la joue pendant trente secondes. Il faut faire attention à bien faire tourner l'écouvillon pour charger la brosse de cellules (la salive ne suffit pas au recueil de l'ADN).
 - c. Couper la tige de la brosse 1cm au-dessus de l'écouvillon, et le mettre dans le tube fourni (attention à ne pas renverser le liquide de conservation).
 - d. Identifier le tube et la fiche de prélèvement.

II. Molécules et mutation nt230(del4)

1. Substrats de la P-gp, inhibiteurs et inducteurs

Une grande variété de substrats est transportée par la P-gp. Ils sont plutôt hydrophobes et de masses moléculaires variables de 250Da (cimétidine) à 1250Da (ciclosporine). Tous ces xénobiotiques sont de classes pharmacologiques différentes et n'ont aucune analogie structurale.

Dans le tableau suivant sont présentées toutes les molécules connues pour être des substrats de la glycoprotéine-P.

	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs
Agents chimiothérapeutiques	mitoxantrone paclitaxel émodepside	vinblastine vincristine doxorubicine	
Agents Immunosuppresseurs	tacrolimus	ciclosporine A	
Cardiologie	digoxine losartan quinidine	vérapamil diltiazem	
Antibiotiques/Antifongiques	doxocycline tétracycline spiramycine amoxicilline ciprofloxacine	itraconazole kétoconazole ofloxacine érythromycine	rifampicine
Antiépileptiques	phénoïne	carbamazépine	
Antiémétiques	dompéridone ondansetron		
Hormones stéroïdes	aldostérone cortisol estradiol hydrocortisone méthylprédnisolone		dexaméthasone
Hormones thyroïdiennes		lévothyroxine	
Antihistaminiques H1	fexofenadine terfenadine cétirizine		
Antiparasitaire	sélamectine doramectine milbémycine oxyme moxidectine	ivermectine,	
Antihistaminiques H2	cimétidine ranitidine		
Analgésiques	morphine	fentanyl	
Anti-diarrhéique		lopéramide	
Sédatifs, tranquilisant, Antidépresseurs	butorphanol acépromazine	amitriptyline	millepertuis

Tableau 9 : Exemples de substrats, inhibiteurs et inducteurs connus de la P-gp (liste non exhaustive) (43)

En plus d'être substrat de la glycoprotéine-P, certaines molécules sont également inhibiteurs ou encore inducteurs du transporteur. Cela entraîne certaines conséquences : (42)

- Les inhibiteurs tels que le diltiazem, le kétoconazole, le vérapamil vont donc empêcher l'action du transporteur et donc augmenter l'absorption intestinale et cérébrale des autres substrats. Leur biodisponibilité est accrue. Cela explique des intoxications lors de co-administrations médicamenteuses (diltiazem et ivermectine par exemple). Par contre, cette inhibition peut être mise à profit par exemple en associant le kétoconazole inhibiteur à la ciclosporine A afin de diminuer la posologie de celle-ci (traitement des fistules péri-anales du berger allemand). Ainsi on souhaite diminuer les effets indésirables au niveau central de ces composés qui ont des sites d'action périphériques.
- Les inducteurs comme la dexaméthasone, la rifampicine ou le millepertuis renforcent l'action de la glycoprotéine-P et ainsi diminuent l'action des substrats avec pour risque lors de co-administration d'entraîner des concentrations plasmatiques inférieures à la dose thérapeutique.

2. Exemple de la toxicité causée par l'ivermectine (31)

L'ivermectine est un agent antiparasitaire de la première génération des lactones macrocycliques

Cette molécule stimule premièrement les neurones pré-synaptiques qui libèrent du GABA (acide γ amino butyrique). Ensuite elle favorise alors la fixation de ce neurotransmetteur inhibiteur sur les neurones post-synaptiques ce qui bloque la transmission de l'influx nerveux.

Or, les arthropodes et nématodes possèdent des récepteurs au GABA dans leur système nerveux périphérique ; alors que chez les mammifères, les récepteurs au GABA sont isolés dans le système nerveux central et donc normalement protégés par la barrière hémato-méningée et l'action des glycoprotéines-P. L'emploi d'ivermectine chez un mammifère infesté comme le chien provoque alors une paralysie flaccide des parasites sans atteindre le système nerveux central de l'hôte.

L'emploi d'ivermectine chez les chiens porteurs de la mutation MDR1 va entraîner une neurotoxicité pour des doses $>100\mu\text{g}/\text{kg}$ entraînant progressivement et non simultanément dans les 12 à 48h suivant l'ingestion :

- Faiblesse musculaire des membres
- Vocalisations
- Désorientation
- Ataxie
- Hypersalivation
- Marche en cercle
- Hyperexcitabilité
- Sensibilité accrue au bruit
- Mydriase

- Vomissements
- Tremblements
- Somnolence
- Prostration
- Coma

La quantité d'ivermectine ingérée est un facteur très important pour la suite de l'intoxication. Le statut génétique a également son importance : à dose équivalente un chien hétérozygote (+/-) MDR1 sera moins touché par la neurotoxicité de l'ivermectine qu'un chien homozygote (-/-) ; ataxies et dépressions du système nerveux central rapidement rétablies contre de plus longues et plus sévères neurotoxicités à l'issue moins évidente chez l'homozygote. De plus, les chiens homozygotes (+/+) et hétérozygotes (+/-) peuvent tolérer jusqu'à 600µg/kg per os alors que ce dosage est susceptible de tuer les chiens homozygotes (-/-).

Il n'existe pas d'antidote sûr et spécifique des intoxications aux lactones macrocycliques.

- i. Prévenir l'absorption: tant que cela est encore possible, c'est-à-dire dans les 2h après l'ingestion, on induit des vomissements ou si l'état de conscience n'est pas suffisant, on réalise un lavage gastrique.
- ii. Limiter l'absorption : on adsorbe sur du charbon actif afin de favoriser l'élimination de l'ivermectine dans les fèces.
- iii. Soutenir les grandes fonctions et accélérer l'élimination par la mise en place d'une perfusion, oxygénothérapie ou mise sous respirateur
- iv. Traitement symptomatique avec des antiacides, maintien de température corporelle adéquate

L'ivermectine étant aussi utilisée chez les chevaux, elle est également retrouvée en une certaine quantité dans les crottins jusqu'à plusieurs semaines après la prise du vermifuge par le cheval. Ces quantités ne sont pas négligeables car peuvent entraîner une neurotoxicité sévère. Le site collie-online.com (43) cite un témoignage à partir d'un forum de propriétaires de bergers australiens du 16/12/2008 dans lequel il est expliqué, qu'à nouveau, un chien est mort à la suite d'ingestion de crottin de cheval souillé par l'ivermectine. Plus les signes d'intoxications apparaissent vite (en 1 à 2h), plus on suppose la présence de la mutation ou une ingestion massive d'ivermectine, et plus le pronostic est mauvais. Par contre, les chiens porteurs de la mutation et ayant des signes de neurotoxicité plus tardifs (mydriase et ataxie en 4 à 8h) auront ingéré des doses plus faibles d'ivermectine ou y seront moins sensibles, et le pronostic sera meilleur.

Bien que la guérison puisse durer plusieurs semaines, beaucoup de cas graves avec de longs épisodes de coma sont complètement et parfaitement rétablis.

NB : nous venons de traiter l'intoxication à l'ivermectine mais en fonction des molécules en surdose employées, les symptômes seront divers : signes digestifs, signes neurologiques, signes cardiaques etc.

3. Classements des molécules à risques et conséquences thérapeutiques

Le College of veterinary medicine de l'université de Washington réalise un classement des molécules à risques sur son site internet (44). Pour cela, ils reprennent entre autres les différentes publications de Mealey (de cette même université), de Geyer. Nous avons réalisé une synthèse des données publiées par ces études et des différents organismes de santé animale.

a. Molécules à ne pas administrer aux chiens porteurs de la mutation :

Lactones macrocycliques = ivermectine, doramectine, moxidectine, milbémycine oxime, sélamectine, agents antiparasitaires. D'après l'étude de Geyer de 2012 (31), ces molécules sont tout à fait tolérées dans le cas de la prévention de la dirofilariose par les chiens MDR1 mutés. Par exemple l'ivermectine est alors dosée à 6-12µg/kg en prévention de la dirofilariose, alors que les signes d'intoxication apparaissent à partir de 100 à 120µg/kg. Cependant, ces molécules, sauf la sélamectine, sont totalement interdites aux chiens porteurs de la mutation nt230(del4) aux doses classiques des traitements antiparasitaires.

La sélamectine est à part puisque de fabrication hémi-synthétique. (45) Elle présente une affinité aux glycoprotéines P plus faible que celle de l'ivermectine. Pourtant, même si elle pénètre mieux dans le cerveau des individus MDR1 mutés, elle présente un potentiel de neurotoxicité moindre que toutes les autres lactones macrocycliques qui, en comparaison, provoquent une toxicité à des concentrations cérébrales plus faibles. En effet, des signes d'intoxications apparaissent pour des doses 7 fois supérieures aux doses thérapeutiques. Ainsi, on estime que son utilisation est sûre chez les individus porteurs de la mutation MDR1 à condition de respecter les doses thérapeutiques.

Lopéramide : agent antidiarrhéique, Loperal® Diarstop®. A doses usuelles de traitement de la diarrhée aiguë, le lopéramide cause une toxicité chez les chiens porteurs de la mutation MDR1, et est donc interdite aux homozygotes mutés et aux hétérozygotes. Sa toxicité se traduit par des signes nerveux (ataxie, parésie, hypermétrie, apathie, coma...) associés ou non à des signes cardiorespiratoires (bradycardie, polypnée...), digestifs (anorexie, adipsie...). Le rapport d'expertise de pharmacovigilance relatif à l'avis du CNPV 26 du 04/12/2007 (46) conclut « que le taux d'effets indésirables ne remet pas en cause l'utilisation de ce médicament chez les chiens et que l'utilisation de ce médicament vétérinaire chez les colley pourrait être possible après avoir vérifié que l'animal n'est pas porteur du gène mutant MDR1 » et « que la rubrique actuelle relative aux effets indésirables (mentionnant « non connus ») devrait être actualisée afin de signaler les effets observés après administration de lopéramide à la dose recommandée ». Depuis le dernier trimestre 2006 figure sur la boîte la mention « NE PAS UTILISER CHEZ LES CHIENS DE RACE COLLEY ET APPARENTES » et une campagne d'information a été lancée pour sensibiliser les prescripteurs.

Emodepside : antiparasitaire, Profender®. Il a été observé des cas de neurotoxicité chez des chiens. (47) Une portée de 5 chiots bergers australiens de 4 mois ont été traité selon les doses recommandées par Profender® (spécialité d'ivermectine et praziquantel). Un des chiots a souffert de neurotoxicité et révélé homozygote muté MDR1, tandis que les autres chiots étaient hétérozygotes ou homozygotes pour l'allèle sain. Le RCP (résumé des caractéristiques du produit (48)) informe que chez les colleys homozygotes mdr1 (-/-), la marge de sécurité semble moins importante comparée au reste de la population canine, avec des tremblements modérés et transitoires et/ou de l'ataxie occasionnellement observés après administration de 2 fois la dose recommandée (contre 5 pour les chiens non porteurs de mutation MDR1). Les conditions d'utilisation sont très strictes: « administrer uniquement à des chiens à jeun. Par exemple, une nuit de jeûne est recommandée si le chien doit être traité dans la matinée. Aucune nourriture ne doit être donnée dans les 4 heures qui suivent l'administration du traitement ». La prise de nourriture peut augmenter l'incidence et l'intensité de ces symptômes de surdosage. « Le non-respect des conditions de jeûne tendait à être une caractéristique de ces cas. De plus, les signes neurologique observés peuvent être plus sévères (e.g. convulsion) chez les colleys, shetlands et bergers australiens mutants pour mdr1 (-/-) ». Molécule à ne donc pas donner chez les porteurs de la mutation.

b. Molécules à administrer sous surveillance thérapeutique et/ou à administrer avec des réductions de posologie

Acépromazine : agent tranquillisant, Calmivet® Vetranquil® et de pré-anesthésie connu pour provoquer chez les chiens MDR1 mutés une dépression plus profonde et longue du système nerveux central. Dans des données non publiées, Mealey recommande de diminuer les doses usuelles de 25% pour chiens hétérozygote et de 30 à 50% pour les homozygotes mutés. (49)

Butorphanol : agent analgésique et de pré-anesthésie Alvegesic®, Torbugesic®, Torphasol® Butador® Dolorex®, Idem acépromazine (49)

Vincristine, vinblastine, doxorubicine : agents de chimiothérapie. Les chiens mutés seraient particulièrement sensibles à ces molécules aux doses usuelles présentant alors une myélosuppression et une toxicité gastro-intestinale (anorexie, diarrhée, vomissement). Il est alors recommandé de réduire les doses usuelles de 25% pour les chiens hétérozygotes et de 50% pour les chiens homozygotes. (44)

Erythromycine : antibiotique. L'érythromycine peut causer une neurotoxicité chez les chiens porteurs de la mutation. Le College of veterinary medicine de l'université de Washington mentionne qu'un chien porteur de la mutation a déclaré ces signes et qu'après l'arrêt du traitement, les signes de toxicités ont disparu. Il n'y avait aucune autre cause potentielle de toxicité neurologique identifiée dans le chien. D'où une prudence conseillée lors de son utilisation. (44)

Spiramycine : antibiotique en association Spiraphar® Buccoval® Histacetyl® Stomorgyl®, est un substrat de la P-gp soupçonné d'intoxication chez une colley (site collie-online (50)).

Digoxine : digitalique. Un cas de toxicité à la digoxine est rapporté dans Folia vet (51) « De même, un cas d'intoxication à la digoxine a récemment été relaté chez un Colley homozygote mutant. Le chien a présenté des concentrations sériques en digoxine anormalement élevées, conduisant à des symptômes d'intoxication (anorexie, vomissements, cardiotoxicité), suite à l'administration d'une dose réduite de digoxine (60 % de la dose journalière recommandée). Il semble que l'absence de P-gp ait conduit à une augmentation de la biodisponibilité orale de la digoxine et à une excrétion intestinale et/ou rénale diminuée chez ce Colley. »

Afoxolaner : Nouvel antiparasitaire NexGard® (2013), il est fait mention dans son RCP (52) qu'en comparaison avec un chien beagle en bonne santé, la marge de sécurité est moindre chez des colleys. De plus, « chez les chiens, la demi-vie plasmatique terminale est approximativement de 2 semaines, cependant, la demi-vie de l'afoxolaner peut différer selon les races (par ex. t_{1/2} chez les Colleys à 25 mg/kg de poids corporel peut atteindre 47,7 jours) ». On peut alors supposer que l'afoxolaner est un substrat de la P-gp et qu'il convient d'éviter son utilisation chez les porteurs de la mutation.

Corticostéroïdes : comme vu en première partie, les chiens MDR1 mutés semblent voir leur axe hypothalamique-hypophysaire-surrénale supprimé par une trop grande concentration en cortisol dans le système nerveux central. (33) Il faut alors porter une attention particulière au risque d'hypocorticisme augmenté après un traitement aux corticostéroïdes.

Dompéridone : antiémétique Motilium® ; son rcp mentionne dans le paragraphe « Précautions particulières d'emploi chez les animaux : Les chiens colley peuvent être plus sensibles aux effets de la dompéridone ». C'est une molécule à surveiller lors des traitements.

Métronidazole : antibactérien, antiparasitaire Flagyl®. Le site collie-online émet une alerte en 2011 contre cette molécule. Il cite « Natasha North Carolina State University College of Veterinary Medicine USA : des doses supérieures à 60mg/kg/jour ont provoqué de graves signes cérébelleux et vestibulaires centraux chez les chiens, bien que des signes de neurotoxicité peuvent être constatés à des doses de 30mg/kg/j ». Une thèse de 2010 « guide d'antibiothérapie raisonnée des infections bactériennes du chien » (53) indique comme posologie du métronidazole : 7,5 à 10 mg/kg/8h par voie orale soit 22.5 à 30mg/kg/j. Il faut donc être prudent à l'administration de cette molécule.

c. Molécules pour lesquelles il convient de faire attention :

Métoclopramide : antiémétique, Emeprid®. C'est à nouveau l'association collie-online qui donne l'alerte autour d'un cas de mort chez une colley décédée à la suite d'une co-administration de d'acépromazine (par la propriétaire avant le déplacement en voiture) et de métoclopramide (par le vétérinaire pour soigner une gastro-entérite). Nous n'en savons pas plus question dose ou protocole appliqué. La chienne aurait été homozygote -/- ou hétérozygote +/- pour la mutation MDR1 selon le profil génétique de ses frères et sœurs.

Le métoclopramide est connu pour être un substrat de la glycoprotéine-P ; la commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire a émis un avis le 22/03/2007 sur les mesures à prendre pour prévenir les effets indésirables après exposition au métoclopramide : « la dose journalière doit être fractionnée en deux ou trois prises » « Eviter, lors de gastrite, l'administration d'anticholinergiques (atropine). Lors de diarrhée concomitante, il n'y a pas de contre-indications à l'emploi d'anticholinergiques. L'association métoclopramide avec des neuroleptiques dérivés de la phénothiazine (acépromazine) augmente le risque d'apparition d'effets extrapyramidaux. Le métoclopramide peut potentialiser l'action des déprimeurs du SNC. En cas d'association, il est conseillé d'utiliser la posologie basse de métoclopramide afin d'éviter une sédation excessive». Il faut donc faire attention aux interactions médicamenteuses quand on emploie un substrat de la P-gp a fortiori avec le métoclopramide.

Morphine, buprémorphine, fentanyl, étoposide, mitoxantrone, ondansetron, paclitaxel, rifampicine

Toutes ces molécules (et bien d'autres encore) sont susceptibles d'être transportées par la glycoprotéine P canine car elles sont connues pour être des substrats de la glycoprotéine humaine. Aucun rapport de toxicité n'a encore été fait pour ces molécules chez les chiens MDR1 mutés, mais il est recommandé de les utiliser avec prudence chez les chiens touchés par la mutation. Il est important de surveiller les interactions médicamenteuses avec tout substrat de glycoprotéine-P, de tels surdosages sont difficiles à mesurer. Comme il l'est expliqué dans le RCP du Comfortis® antiparasitaire (54) à base de spinosad :

« Le spinosad s'est révélé être un substrat de la glycoprotéine P ou PGP. Le spinosad est donc susceptible d'interagir avec d'autres substrats (par ex. digoxine, doxorubicine) et pourrait potentialiser les effets indésirables de ces molécules ou compromettre leur efficacité.

Les rapports post-commercialisation, suite à l'utilisation concomitante hors-AMM de doses élevées d'ivermectine et de Comfortis, ont fait état de tremblements/secousses musculaires, salivation/hypersyalie, convulsions, ataxie, mydriase, cécité et désorientation chez les chiens. »

Dangers	Molécules	Intoxication	Commentaires /Recommandations
A ne pas utiliser chez porteurs de mutation	ivermectine	Neurotoxicité	Dans le cadre de la prévention de la dirofilariose : doses tolérées
A ne pas utiliser chez porteurs de mutation	doramectine	Neurotoxicité	Dans le cadre de la prévention de la dirofilariose : doses tolérées
A ne pas utiliser chez porteurs de mutation	moxidectine	Neurotoxicité	Dans le cadre de la prévention de la dirofilariose : doses tolérées
A ne pas utiliser chez porteurs de mutation	milbémycine oxime	Neurotoxicité	Dans le cadre de la prévention de la dirofilariose : doses tolérées
A ne pas utiliser chez porteurs de mutation	émodepside	Neurotoxicité	Marge de sécurité thérapeutique diminuée et conditions d'utilisations très strictes
A ne pas utiliser chez porteurs de mutation	lopéramide	Neurotoxicité signes cardiorespiratoires digestifs	
A utiliser avec précautions	acépromazine	Dépression du SNC majorée	diminuer les doses usuelles de 25% pour chiens hétérozygote et de 30 à 50% pour les homozygotes mutés
A utiliser avec précautions	butorphanol	Dépression du SNC majorée	diminuer les doses usuelles de 25% pour chiens hétérozygote et de 30 à 50% pour les homozygotes mutés
A utiliser avec précautions	vinblastine vincristine doxorubicine	Myélosuppression et une toxicité gastro-intestinale	réduire les doses usuelles de 25% pour les chiens hétérozygotes et de 50% pour les chiens homozygotes
A utiliser avec précautions	érythromycine	Neurotoxicité	A ne pas associer à d'autres molécules substrats
A utiliser avec précautions	spiramycine	Neurotoxicité	A ne pas associer à d'autres molécules substrats
A utiliser avec précautions	digoxine	Cardiotoxicité et signes digestifs	A ne pas associer à d'autres molécules substrats
A utiliser avec précautions	afloxolaner	Diarrhées et vomissements	A ne pas associé à d'autres molécules substrats
A utiliser avec précautions	corticostéroïdes	Hypocorticisme	L'axe hypothalamique-hypophysaire-surrénale à contrôler
A utiliser avec précautions	dompéridone		Réduction de doses, A ne pas associé à d'autres molécules substrats
A utiliser avec précautions	métronidazole	Neurotoxicité	Réduction de doses, A ne pas associé à d'autres molécules substrats
Faire attention	métoclopramide	Neurotoxicité	A ne pas associer à d'autres molécules substrats
Faire attention	sélamectine	Neurotoxicité	Tolérée si respect des doses thérapeutiques
Faire attention	spinosad	Neurotoxicité	A ne pas associer à d'autres molécules substrats

Tableau 10: tableau récapitulatif des molécules et leur toxicité (liste non exhaustive)

III. Rôle du pharmacien d'officine

1. Législation du médicament vétérinaire

a. Définitions

L'article L.5111-1 CSP (Code de la Santé Publique) donne la définition générale du médicament autant pour l'Homme que pour l'animal. (55)

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que 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. »

Suivant cette définition, le médicament vétérinaire se définit logiquement comme étant un médicament, destiné à l'animal (Article L.5141-1 CSP (56))

L'article L.5111-2 du CSP donne une définition de la spécialité pharmaceutique qui est la présentation la plus courante de médicament vétérinaire : (57)

«On entend par spécialité pharmaceutique, tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale. » La spécialité vétérinaire est alors celle destinée à l'animal (article L.5141-1)

Il existe différents types de médicaments vétérinaires définis à l'article L.5141-2 CSP (58) :

Médicament vétérinaire immunologique, « tout médicament vétérinaire administré en vue de provoquer une immunité active ou passive ou de diagnostiquer l'état d'immunité, ou tout allergène, défini comme tout produit destiné à identifier ou à provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunologique à un agent allergisant »

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 de cet animal ou des animaux de cet élevage »

Prémélange médicamenteux « tout médicament vétérinaire préparé à l'avance et exclusivement destiné à la fabrication ultérieure d'aliments médicamenteux »

Aliment médicamenteux « tout médicament vétérinaire 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, au sens de l'alinéa premier de l'article L. 5111-1 »

Médicaments vétérinaires antiparasitaires « tout produit antiparasitaire à usage vétérinaire, ainsi que les produits qui revendiquent une action antiparasitaire externe avec une action létale sur le parasite »

Médicament homéopathique vétérinaire « tout médicament vétérinaire obtenu à partir de substances appelées, souches homéopathiques, selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée européenne, la pharmacopée française ou, à défaut, par les pharmacopées utilisées de façon officielle dans un autre Etat membre de l'Union européenne ; un médicament homéopathique vétérinaire peut aussi contenir plusieurs principes »

Médicament générique vétérinaire « tout médicament vétérinaire qui, sans préjudice des dispositions des articles L. 611-2 et suivants du code de la propriété intellectuelle, a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs et la même forme pharmaceutique qu'un médicament vétérinaire dit de référence et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées »

Médicament biologique vétérinaire « tout médicament vétérinaire dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de contrôle »

Médicament biologique vétérinaire similaire « tout médicament biologique vétérinaire qui, sans préjudice des dispositions des articles L. 611-2 et suivants du code de la propriété intellectuelle, a la même composition qualitative et quantitative en substance active et la même forme pharmaceutique qu'un médicament vétérinaire biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions prévues au 8° du présent article pour être regardé comme un médicament générique vétérinaire en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire »

Préparation extemporanée vétérinaire « tout médicament vétérinaire qui est préparé au moment de son utilisation »

Préparation magistrale vétérinaire « toute préparation extemporanée vétérinaire réalisée selon une prescription destinée à un animal ou à des animaux d'une même exploitation »

Préparation officinale vétérinaire « tout médicament vétérinaire préparé en pharmacie inscrit à la pharmacopée ou au formulaire national et destiné à être délivré directement à l'utilisateur final » ;

b. Dispensation des médicaments vétérinaires

Il existe 3 catégories de médicaments vétérinaires :

➔ Soumis à ordonnance : dispensation/ délivrance par les ayants droit

Les ayants droit de plein exercice sont les pharmaciens et les vétérinaires. Le pharmacien dispense les médicaments vétérinaires (article L.4235-48 CSP (59)) tandis que le vétérinaire délivre les médicaments vétérinaires et ne peut tenir officine ouverte (L. 5143-2 CSP (60)). La présentation de l'ordonnance au pharmacien par le propriétaire de l'animal est obligatoire (article L.5143-5 CSP (61))

Un médicament vétérinaire possède comme tout médicament une autorisation de mise sur le marché, où il est fait mention d'une indication et d'une espèce. Un médicament vétérinaire est donc prescrit selon son AMM ; seulement en pratique pour le vétérinaire cela n'est pas toujours possible. L'article L.5143-4 CSP régie alors la hiérarchie des priorités de prescription selon une logique de cascade : (62)

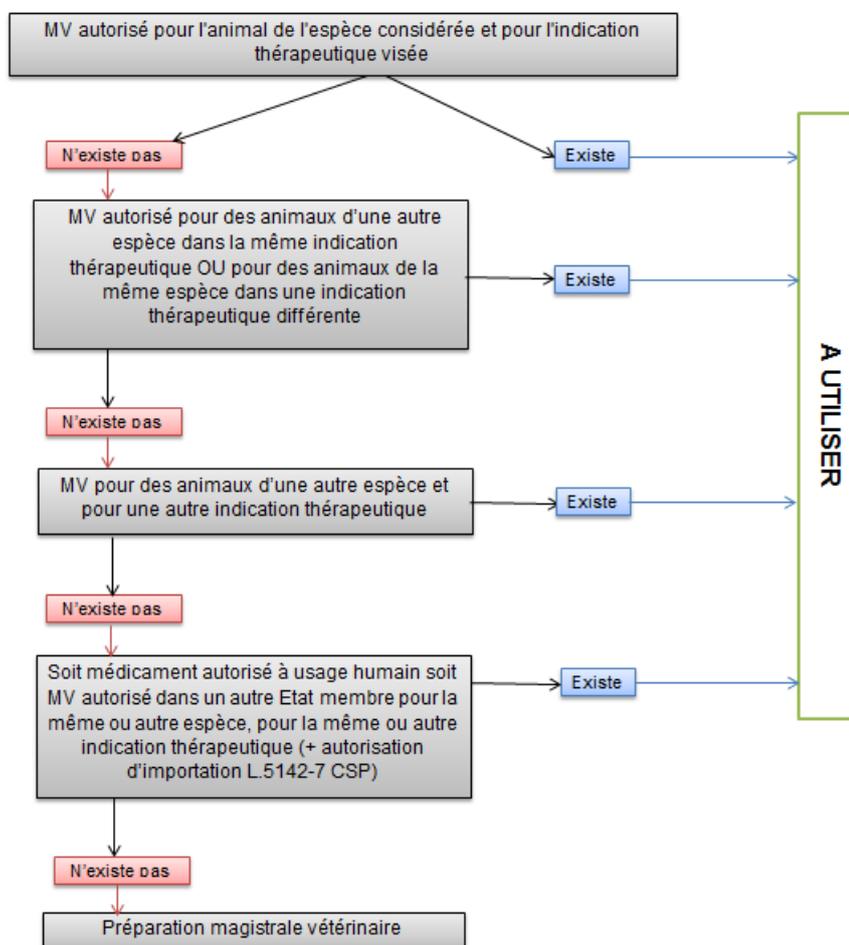


Figure 12 : Cascade des prescriptions

Toute anomalie de cette logique de prescription devra donc être signalée au vétérinaire. Il faudra également avertir le propriétaire de l'animal que la notice du médicament délivré et donc les instructions qui y sont présentes ne correspondent pas forcément à la prescription.

Les ayants droit d'exercice restreint sont les groupements agréés d'éleveurs en ce qui concerne les médicaments vétérinaires sur liste positive (ou dérogatoire), sous le contrôle d'un vétérinaire ou d'un pharmacien. Ils délivrent alors les médicaments vétérinaires aux éleveurs adhérents du groupement (Article L.5143-6 CSP (63)).

Les substances susceptibles d'entrer dans la composition des médicaments vétérinaires entraînent, pour les médicaments qui les contiennent, l'obligation de délivrances par les ayants droit et uniquement sur ordonnance. Article L.5144-1 CSP (64):

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

Les substances vénéneuses sont divisées en différentes catégories : liste I, liste II et stupéfiants. Elles entraînent l'identification précise de l'animal, son espèce et nom et adresse du détenteur. Par défaut, un médicament de liste I ne peut être renouvelé sauf mention contraire du prescripteur. Un médicament de liste II est lui renouvelable par défaut (toujours sauf mention contraire).

Les substances des alinéas c, e, f, g entraînent aussi l'identification précise de l'animal, son espèce et nom et adresse du détenteur. De plus, le vétérinaire devra préciser lieu et voie précis d'administration, ainsi que le temps d'attente pour chaque médicament. Les médicaments vétérinaires contenant ces types de substances voient leur renouvellement interdit.

La quantité de médicament délivré ne peut dépasser celle d'un mois de traitement et la prescription reste valable pour 12mois maximum, sauf pour les aliments médicamenteux (3 mois maximum). Une nouvelle délivrance n'est possible que si :

- elle concerne l'animal identifié sur l'ordonnance
- le délai résultant de la posologie et de la quantité délivrée précédemment est respecté.
- Pour les substances utilisées à titre préventif, le critère retenu est l'inscription sur la liste positive des médicaments vétérinaires accessible aux groupements d'éleveurs
- Pour les substances utilisées non à titre préventif :

catégories	Substances utilisées à titre préventif ou sur liste positive	Substance non utilisées à titre préventif ou non inscrites sur liste positive
Hormone	NR	NR
Liste I	R pendant 1an	NR sauf si mention contraire
Liste II	R pendant 1an	R sauf si mention contraire
Vaccin sérum	R pendant 1an	NR
Médicament ne relevant d'aucune de ces catégories	R pendant 1an	R pendant 1an

NR= non renouvelable R=renouvelable

Tableau 11 : Les possibilités de renouvellement des médicaments vétérinaires

➔ Non soumis à ordonnance mais dont les usages sont réglementés : vente par les ayants droit

- Des préparations contenant des substances vénéneuses à dose dite exonérée (article R 5132-2 CSP (65)). Sont donc exonérés : presque tous les vermifuges pour les chiens et chats (febantel, fenbendazole, flubendazole, lévamisole, mébendazole, niclosamide, oxfendazole, praziquantel), les comprimés à base d'ésérine ainsi que quelques produits à base de butopirine, de dompéridone, d'aminophylline et de theophylline.

Voir annexe 6.

➔ En vente libre : vente par les ayants droit, animaleries, moyennes et grandes surfaces

2. La pharmacovigilance vétérinaire

La pharmacovigilance vétérinaire consiste à surveiller l'innocuité des médicaments vétérinaires faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché ou pour les médicaments homéopathiques vétérinaires faisant l'objet d'un enregistrement, mais aussi les médicaments à usage humain utilisés selon l'article L.5143-4 CSP (62). La pharmacovigilance s'exerce après la délivrance de cette autorisation ou de cet enregistrement (article R.5141-91 CSP (66))

- ➔ Innocuité et efficacité des médicaments vétérinaires
- ➔ Innocuité des denrées alimentaires issues des animaux de rente traités
- ➔ Innocuité pour les personnes manipulant les médicaments vétérinaires
- ➔ Protection de l'environnement

Déclarer les suspicions d'effets indésirables contribue à la sécurité d'emploi des médicaments. Les effets indésirables rares, survenant dans certaines races ou groupes d'animaux ne peuvent être détectés que lors de leur utilisation à grande échelle. Il est ainsi essentiel que tous les événements indésirables suspectés soient déclarés pour permettre une évaluation continue des bénéfices au regard des risques.

Tous les effets indésirables sont recherchés, qu'ils concernent les animaux bien sûr, mais aussi les êtres humains, faisant parti de l'environnement d'utilisation de ces médicaments. Il y a quatre sortes d'effets indésirables, listés et définis à l'article R5141-92 CSP (66):

« 1° Effet indésirable : une 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 pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique ;

2° Effet indésirable sur l'être humain : une réaction nocive et non voulue, se produisant chez un être humain à la suite d'une exposition à un médicament vétérinaire ;

3° Effet indésirable grave : un effet indésirable qui entraîne la mort, qui est susceptible de mettre la vie en danger, qui provoque des symptômes permanents ou prolongés, qui se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale ou provoque un handicap ou une incapacité importants chez l'animal traité ;

4° Effet indésirable inattendu : un effet indésirable dont la nature, la gravité ou l'effet ne concordent pas avec les mentions du résumé des caractéristiques du produit défini à l'article R. 5141-15 CSP »

Le pharmacien d'officine, tout comme les vétérinaires et les autres professionnels de santé, ont l'obligation de déclarer le plus rapidement possible les effets indésirables graves ou inattendus, susceptibles d'être imputé à un médicament vétérinaire ou un médicament à usage humain utilisé dans un cadre vétérinaire. (Article R.5141-103 CSP (67))

La déclaration peut se faire en ligne à cette adresse : <http://www.ansespro.fr/notificationMV/> ou après téléchargement des formulaires de déclaration (voir annexe 7).

Au sein de l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité sanitaire) c'est l'ANMV (Agence Nationale du Médicament Vétérinaire) qui est chargée d'organiser la pharmacovigilance vétérinaire et pour cela, elle s'appuie sur le relais de deux centres de pharmacovigilance situés dans les écoles Vétérinaires de Nantes et de Lyon.

3. Démarche du pharmacien par rapport au problème MDR1

En 2009, une thèse vétérinaire ayant pour but de présenter 20 cas pratiques de conseils vétérinaires à l'officine a diffusé des questionnaires à une centaine d'officines situées en région parisienne (68). Ce questionnaire avait pour but de révéler les questions et attentes des propriétaires les plus fréquentes. Il a été évalué que l'animal est absent lors de la demande à plus de 90% des cas. Comme il est souligné dans cette thèse, ce chiffre est plutôt logique mais révèle l'importance de la discussion entre le propriétaire et le pharmacien, seule information disponible pour comprendre et s'adapter aux motifs de demande.

a. Dispensation de médicaments sur ordonnance

Le pharmacien doit se renseigner en profondeur sur l'animal. En effet, même s'il doit être identifié sur l'ordonnance, dans la plupart des cas il n'est pas fait mention de la race.

Dans la problématique de la sensibilité médicamenteuse du chien, plusieurs options s'offrent à nous :

- Le chien n'est pas susceptible d'être porteur de la mutation car il n'a aucun lien avec les races à risque ;
- Le chien fait partie des races décrétées à risque : est-ce que le statut génétique MDR1 a été testé ? Attention aux chiens bâtards dont les parents sont potentiellement porteurs de la mutation.

Dans le cas où le chien est connu pour être porteur de la mutation ou qu'au contraire son statut génétique reste inconnu et qu'il est susceptible de porter la mutation, il faut s'assurer que les médicaments prescrits ne font pas partie des molécules dangereuses pour ces chiens. Un appel au vétérinaire peut être nécessaire et obligatoire si les précautions thérapeutiques n'ont pas été respectées.

b. Vente conseil à l'officine

Tout comme un patient humain sous anti-vitamines K doit être sensibilisé au fait de toujours porter sur lui une carte mentionnant son traitement particulier, les propriétaires de chiens porteurs du MDR1 doivent systématiquement prévenir les vétérinaires/pharmaciens qui seront amenés à les ausculter/conseiller.

Différentes associations d'éleveurs mettent à disposition des cartes d'identification de chien porteurs de la mutation MDR1 sur leurs différents sites internet. Ils recommandent de les placer dans les carnets de suivi des animaux afin de penser à avertir les professionnels de santé.

Il est important que les pharmaciens aient à l'esprit les conséquences de ces molécules sur un chien sensible : neurotoxicité pouvant conduire à la mort de l'animal en quelques heures. Tout comme on ne peut donner la plupart des perméthrines aux chats, ou du fipronil aux lapins ; il faut soigneusement sélectionner les molécules pour les chiens porteurs de la mutation MDR1.

Nous vous proposons dans le tableau suivant les conseils antiparasitaires à réaliser à l'officine auprès des propriétaires de chiens atteints par la mutation MDR1.

Molécules	Spécialités	Formes	Spectres	Forme exonérée = boite de
pyrantel	Strongid®	Applicateur pâte orale	Asc Ank	1 seringue de 16g
oxfendazole	Dolthène® Chien S, M et L	suspension orale	Asc Ank Tri Tae Dip	flacon 20mL, 50mL, 100mL
pipérazine	Plurivers® Opovermifuge®P	sirop	Asc	90mL 250mL 20mL
flubendazole	Flubenol	pâte orale	Asc Ank Tri Tae	1 applicateur
mébendazole	Telkan®	comprimé	Asc Ank Tri Tae	10cp
levamisole +niclosamide	Gelminthe Stromiten	pâte orale comprimé	Asc Ank Tae Dip	10mL et 25mL 12cp
niclosamide +pyrantel	Ascatene	comprimé	Asc Ank Tae Dip	10cp
fenbendazole	Panacur 250 Panacur 500	comprimé	Asc Ank Tri Tae	10, 20cp 10cp
nitroscanate	Scanil® LopatoL®100 LopatoL®500	comprimé comprimé	Asc Ank Tae Dip	4cp 6cp 4cp
praziquantel +pyrantel +fébantel	Drontal®P Drontal®Bone Drontal®P XL Ascatryl Trio® Ascatryl Trio® grand chien Prazical Strantel	comprimé comprimé comprimé	Asc Ank Tri Tae Dip	2 et 4cp 2, 4, et 6cp 2cp 2,4cp 2cp 2cp 2 et 4cp
mébendazole	Telmin®KH	comprimé	Asc Ank Tri Tae	10cp
niclosamide +oxibendazole	Vitaminthe	pate orale	Asc Ank Tae Dip	10mL et 25mL

Asc = ascaris ; Ank = ankylostome ; Tri = trichure ; Tae = taenia ; Dip = Dipylidium caninum

Tableau 12 : Antiparasitaires internes pouvant être administrés aux chiens porteurs de la mutation

Sensibilisation médicamenteuse des colleys et apparentés : conseils pratiques

Rappel : Le gène MDR1 code pour la glycoprotéine-P, protéine essentielle pour la protection des organes contre les xénobiotiques et leur élimination.

Une fois le gène muté, la protéine est tronquée et ne peut plus assurer ni l'imperméabilité de la barrière hémato-encéphalique ni la bonne élimination de ses substrats.

C'est une mutation sur le mode autosomique récessif.

Quelles sont les molécules dangereuses? :

Usage à proscrire :

- des lactones macrocycliques (ivermectine, doramectine, moxidectine, milbémycine oxime)
- émodepsine
- lopéramide

Sont à utiliser avec grande précaution sous contrôle du vétérinaire :

- acépromazine, butorphanol,
- vinblastine, vincristine, doxorubicine,
- érythromycine, spiramycine, métronidazole,
- digoxine,
- afoxonaler, sélamectine, spinosad
- corticostéroïdes,
- dompéridone, métoclopramide

Ces listes ne sont pas exhaustives. Toute interaction médicamenteuse avec un substrat de glycoprotéine-P est susceptible de provoquer un surdosage des molécules employées.

Quels sont les risques? :

Ce type de sensibilité se traduit le plus souvent par des neurotoxicités : le chien peut souffrir premièrement de symptômes mineurs (faiblesses musculaires, désorientation) pour tomber ensuite dans une somnolence puis coma et mort en quelques heures.

Savoir conseiller le test génétique :

Test sur prélèvement sanguin par le vétérinaire ou sur prélèvement buccal par le propriétaire : 3 laboratoires en France proposent le test (Genindexe, Antagene, LVD-55Segilab). Ils peuvent à la demande des propriétaires envoyer des kits de prélèvements buccaux.

11 races sont touchées par cette mutation. Elles vous sont présentées au verso de cette fiche. Il ne faut pas oublier que des chiens croisés descendants de ces races peuvent être concernés.

Le doute subsiste en ce qui concerne les bergers allemands, l'attention est de mise !



Whippet à poils longs (long haired whippet)



Silken Windhound



Berger blanc suisse



Wäller



Bobtail



Berger australien



Mac Nab cattle dog



English shepherd



Border collie



Colley à poils longs



Colley à poils courts



Berger de Shetland

Conclusion

La pharmacogénétique est un domaine de recherche assez récent et a permis d'expliquer ce que l'on nommait la sensibilité des colleys.

Cette sensibilité a donc pour cause une mutation génétique nt230(del4), c'est-à-dire une délétion de 4 paires de base dans le gène MDR1. Cela a pour conséquence l'absence de glycoprotéine-P, qui alors ne peut plus exercer son rôle de protection.

En effet, la P-gp étant normalement présente dans les barrières de l'organisme, et en particulier dans la barrière hémato encéphalique, elle joue un rôle important d'efflux des xénobiotiques. En l'absence de cette protéine, les molécules s'accumulent donc dans les organes, entraînant des toxicités parfois mortelles.

Cette sensibilité ne se limite pas aux colleys, mais touche aussi 10 autres races : bergers de Shetland, bergers australien standard et miniature, bergers blanc suisse, bobtail, English Shepherd, border collie, mac nab, wäller, silken windhound et Longhaired Whippet. Une incertitude est toujours présente, quant aux bergers allemands.

Devant ce grand nombre d'individus porteurs potentiels de la mutation, il est nécessaire de la dépister grâce à un test génétique simple. Une fois le profil génétique connu, il est plus facile d'adapter les traitements médicamenteux aux chiens dits sensibles.

C'est là que le pharmacien d'officine trouve son rôle. En effet, de par ses conseils, il pourra d'abord mettre en avant la nécessité du dépistage pour les individus susceptibles de porter la mutation, mais aussi conseiller les traitements adaptés à ces chiens. De plus, il joue un rôle également important dans le signalement des effets indésirables au système de pharmacovigilance, ce qui dans le cadre de ce problème de sensibilité médicamenteuse contribuera à une meilleure connaissance des potentiels toxiques des substrats de la glycoprotéine-P.

Classification HUGO des gènes de la superfamille ABC : (9)

ATP-binding cassette transporters, subfamily A :

Approved Symbol	Approved Name	Previous Symbols	Synonyms	Chromosome
ABCA1	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 1	ABC1, HDLDT1	TGD	9q31
ABCA2	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 2	ABC2		9q34
ABCA3	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 3	ABC3	ABC-C, EST111653, LBM180	16p13.3
ABCA4	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 4	STGD1, ABCR, RP19, STGD	FFM, ARMD2, COR3	1p22
ABCA5	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 5		EST90625	17q24.3
ABCA6	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 6		EST155051	17q21
ABCA7	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 7		ABCX	19p13.3
ABCA8	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 8		KJAA0822	17q24
ABCA9	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 9		EST640918	17q24
ABCA10	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 10		EST698739	17q24
ABCA11P	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 11, pseudogene	ABCA11	EST1133530, FLJ14297	4p16.3
ABCA12	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 12	ICR2B	DKFZP434G232, LI2	2q34
ABCA13	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 13		FLJ33876, FLJ33951	7p12.3
ABCA17P	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 17, pseudogene			16p13.3

ATP-binding cassette transporters, subfamily B :

Approved Symbol	Approved Name	Previous Symbols	Synonyms	Chromosome
ABCB1	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1	PGY1, MDR1, CLCS	P-gp, CD243, GP170, ABC20	7q21.12
TAP1	transporter 1, ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP)	ABCB2	PSF1, RING4, D6S114E	6p21.3
TAP2	transporter 2, ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP)	ABCB3	PSF2, RING11, D6S217E	6p21.3
ABCB4	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 4	PGY3, MDR3	MDR2, PFIC-3, GBD1	7q21
ABCB5	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 5		EST422562, ABCB5beta, ABCB5alpha	7p14
ABCB6	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 6 (Langereis blood group)		EST45597, umat, MTABC3	2q36
ABCB7	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 7	ABC7	EST140535, Atm1p, ASAT	Xq13.3
ABCB8	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 8		EST328128, M-ABC1, MABC1	7q36.1
ABCB9	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 9		EST122234	12q24
ABCB10	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 10		EST20237, M-ABC2, MTABC2	1q32
ABCB11	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 11	BSEP, PFIC2	ABC16, SPGP, PFIC-2, PGY4	2q24

ATP-binding cassette transporters, subfamily C :

Approved Symbol	Approved Name	Previous Symbols	Synonyms	Chromosome
ABCC1	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 1	MRP, MRP1	GS-X	16p13.1
ABCC2	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 2	CMOAT	DJS, MRP2, cMRP	10q24
ABCC3	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 3		MRP3, cMOAT2, EST90757, MLP2, MOAT-D	17q21
ABCC4	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 4		MRP4, EST170205, MOAT-B, MOATB	13q31
ABCC5	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 5		MRP5, SMRP, EST277145, MOAT-C	3q27
ABCC6	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 6	ARA, PXE	MRP6, EST349056, MLP1, URG7	16p13.11
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (ATP-binding cassette sub-family C, member 7)	CF, ABCC7	MRP7, ABC35, TNr-CFTR, dJ760C5.1, CFTR/MRP	7q31.2
ABCC8	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 8	SUR, HRINS	HI, PHHI, SUR1, MRP8, ABC36, HHF1, TNDM2	11p15.1
ABCC9	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 9		SUR2, CMD10	12p12.1
ABCC10	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 10		EST182763, MRP7, SIMRP7	6p12.3
ABCC11	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 11		MRP8	16q12
ABCC12	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 12		MRP9	16q12.1
ABCC13	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 13, pseudogene		PRED6, C21orf73	21q11.2

ATP-binding cassette transporters, subfamily D :

Approved Symbol	Approved Name	Previous Symbols	Synonyms	Chromosome
ABCD1	ATP-binding cassette, sub-family D (ALD), member 1	ALD	AMN, ALDP, adrenoleukodystrophy	Xq28
ABCD2	ATP-binding cassette, sub-family D (ALD), member 2	ALDL1	ALDR, ALDRP	12q12
ABCD3	ATP-binding cassette, sub-family D (ALD), member 3	PXMP1	PMP70, ZWS2	1p21.3
ABCD4	ATP-binding cassette, sub-family D (ALD), member 4	PXMP1L	PMP69, P70R, EST352188	14q24

ATP-binding cassette transporters, subfamily E :

Approved Symbol	Approved Name	Previous Symbols	Synonyms	Chromosome
ABCE1	ATP-binding cassette, sub-family E (OABP), member 1	RNASEL1, RNASEL1, RNS4I	RLI, OABP	4q31

ATP-binding cassette transporters, subfamily F :

Approved Symbol	Approved Name	Previous Symbols	Synonyms	Chromosome
ABCF1	ATP-binding cassette, sub-family F (GCN20), member 1	ABC50	EST123147	6p21.33
ABCF2	ATP-binding cassette, sub-family F (GCN20), member 2		EST133090, ABC28, M-ABC1, HUSSY-18	7q36.1
ABCF3	ATP-binding cassette, sub-family F (GCN20), member 3		EST201864	3q27.1

ATP-binding cassette transporters, subfamily G :

Approved Symbol	Approved Name	Previous Symbols	Synonyms	Chromosome
ABCG1	ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 1		ABC8	21q22.3
ABCG2	ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 2 (Junior blood group)		EST157481, MXR, BCRP, ABCP, CD338	4q22.1
ABCG4	ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 4		WHITE2	11q23
ABCG5	ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 5		STSL	2p21
ABCG8	ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 8		GBD4	2p21

Annexe 2

ORIGIN

```
1 mdpeggrkgs aeknfwkmqk kskkekkek pvtstfamfr ysnwldrlym lvgtmaaiih
61 gaalplmmlv fgnmtdsfan agisrnkftf viinesitnn tqhfinhlee emttyayyys
121 gigagvlvaa yiqvsfwcla agrqilkirk qffhaimrqe igwfdvhdvg elntrltddv
181 skinegigdk vgmffqsiat fftgfivgft pgwkltlvil aispvlglsa aiwakilssf
241 tdkellayak agavaeevla airtviafgg qkkelerynk nleeakrigi kkaitanisi
301 gaaflliyas yalafwygts lvlsseytig qvltvffsvl igafsiggas psieafanar
361 gaayeifkii dnkpsidsys ksqhkpndnk gnlefknhvf sypsrkevki lkglnlkvqs
421 gqtvalvgnv gcgksttvql mqrlydptdg mvcidgqdir tinvrhlrei tgvvsqepvl
481 fattiaenir ygrenvtmde iekavkeana ydfimklpnk fdtlvgerga rlsqgqkqri
541 aiaralvrnp killldeats aldteseavv qvaldkarkg rttiviahrl stvrnadvia
601 gfddgvivek gnhdelmkek giyfkltvmq trgneielen atgesksesd alemspkdsg
661 ssslikrrstr rsihapqqqd rklgtkedln envpsvsfwr ilklntstewp yfvvgifcai
721 ingglqpafs iifsriigif trdedpetkr qnsnmfsvlf lvlgiisfit fflqgftfgk
781 ageiltkrllr ymvfrsmlrq dvswfddpkn ttgaltrla ndaaqvk gai gsrlavitqn
841 ianlgtgiii sliyqwqltl lllaivpiia iagvvemkml sqqalkdkke legagkiate
901 aienfrtvvs ltreqkfeym yaqslqvpvr nslrkahifg vsfsitqamm yfsyagcfrf
961 gaylvanevm nfdvllvfv aivfgamavg qvssfapdya kakvsaahvi miieksplid
1021 sysphglkpn tlegnvtfne vvfnyptrpd ipvlqglslv vkkqgtlalv gssgcgkstv
1081 vqlleryfyp lagsvlidgk eikhlnvqwl rahlgivsqe pilfdcsiae niaygdnsrv
1141 vsheemqaa keanihhfie tlpekyntvr gdkgqtqsgg qkqriaiara lvrqphilll
1201 deatsaldte sekvvqeald karegrtciv iahrlstiqn adlivvfqng kvkehghthqg
1261 llaqkgiyfs misvqagagr
```

Séquence des aa de la P-gp canine de type sauvage (69)

Annexe 3

ORIGIN

```
1 mdpeggrrgs aeknfwkmgk kskknekkkgk kptvstfamf rysnwldrly mlvgtmaaii  
61 hgaalplmml vfgnmtalqm qefqetklfq 1
```

Séquence des aa de la P-gp canine tronquée (70)

Annexe 4

Frequency of the MDR1 genotypes from worldwide genotyping studies (38)

		US ^c	US ^a	Germany ^e	UK ^b	France ^f	Japan ^d	Germany ^g	UK ^a	North-west US ^h	Australia ⁱ
Collie	MDRI(+/+)	22.6%	26.0%	23.9%	7.1%	20.0%	25.0%	50.0%	14.9%	22.5%	12.1%
	MDRI(+/-)	42.0%	46.0%	43.1%	40.5%	32.0%	33.3%	50.0%	51.1%	42.5%	63.6%
	MDRI(-/-)	35.4%	28.0%	33.0%	52.4%	48.0%	41.7%	0%	34.0%	35.0%	24.3%
	n	1424	161	578	42	25	12	14	94	40	33
	AF	56%	51%	55%	73%	64%	58%	25%	60%	56%	56%
Shetland Sheepdog	MDRI(+/+)	88.2%	84.2%	45.7%	40.8%		97.6%	33.3%			57.1%
	MDRI(+/-)	10.5%	14.7%	48.6%	47.0%		2.4%	0%			42.9%
	MDRI(-/-)	1.3%	1.1%	5.7%	12.2%		0%	66.7%			0%
	n	448	190	140	49		42	3			7
	AF	7%	8%	30%	36%		1%	67%			21%
Australian Shepherd	MDRI(+/+)	53.0%	68.5%	67.9%	32.1%		44.4%	33.3%			35.7%
	MDRI(+/-)	37.0%	29.8%	25.2%	42.9%		44.4%	66.7%			42.8%
	MDRI(-/-)	10.0%	1.7%	6.9%	25.0%		11.2%	0%			21.5%
	n	1421	178	333	28		9	3			14
	AF	29%	17%	20%	46%		33%	33%			43%
Border Collie	MDRI(+/+)	98.4%	100.0%	99.1%	95.3%			87.5%			
	MDRI(+/-)	1.3%	0%	0.6%	4.7%			12.5%			
	MDRI(-/-)	0.3%	0%	0.3%	0%			0%			
	n	306	222	334	43			8			
	AF	1%	0%	1%	2%			6%			
Old English Sheepdog	MDRI(+/+)	97.5%	92.7%	87.5%	78.8%						
	MDRI(+/-)	2.5%	7.3%	12.5%	21.2%						
	n	40	151	24	33						
	AF	1%	4%	6%	11%						
	Australian Shepherd Miniature	MDRI(+/+)	63.1%	51.8%							
MDRI(+/-)		33.7%	44.6%								
MDRI(-/-)		3.2%	3.6%								
n		285	56								
AF		20%	26%								
Longhaired Whippet	MDRI(+/+)	41.7%	32.6%								
	MDRI(+/-)	58.3%	51.7%								
	MDRI(-/-)	0%	15.7%								
	n	24	89								
	AF	29%	42%								
McNab	MDRI(+/+)		68.6%								
	MDRI(+/-)		28.6%								
	MDRI(-/-)		2.8%								
	n		35								
	AF		17%								
Silken Windhound	MDRI(+/+)	68.8%	65.5%								
	MDRI(+/-)	31.2%	33.3%								
	MDRI(-/-)	0%	1.2%								
	n	16	84								
	AF	16%	18%								
German Shepherd	MDRI(+/+)	89.8%	100.0%								
	MDRI(+/-)	8.4%	0%								
	MDRI(-/-)	1.8%	0%								
	n	166	95								
	AF	6%	0%								
English Shepherd	MDRI(+/+)	100.0%	85.7%								
	MDRI(+/-)	0%	14.3%								
	n	28	91								
	AF	0%	7%								
	Wäller	MDRI(+/+)			62.9%						
MDRI(+/-)				37.1%							
n				62							
AF				19%							

a : Neff et al (2004) (34)

b : Tappin et al (2008) (71)

c : Mealey and Meurs (2008) (37)

d : Kawabata et al (2005) (72)

e : Geyer et al (2005) (35)

f : Hugnet et al (2004) (73)

g : Baars et al (2008) (74)

h : Mealey et al (2002) (75)

i : Mealey et al (2005) (76)

Annexe 5



Bobtail



Wallër



Silken windound



Wippet à poils longs



Berger australien standard



Berger australien miniature



Colley à poils longs



Colley à poils courts



Berger de Shetland



Border collie



English shepherd



Mac nab cattle dog



Berger blanc suisse

Et : qu'en est-il pour le berger allemand ?



Berger allemand

Annexe 6

Arrêté du 24 avril 2012 portant exonération de la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine vétérinaire (77) Version consolidée au 26 juin 2013.

MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES DESTINÉS AUX ANIMAUX NON
PRODUCTEURS DE DENRÉES

Liste I

NOM de la substance vénéneuse	Forme pharmaceutique ou voie d'administration	NON DIVISÉE EN PRISES Concentration maximale Pourcentage (en masse)	DIVISÉE EN PRISES Dose limite par unité de prise (en grammes)	QUANTITÉ MAXIMALE de substance remise au public (en grammes)
Esérine	Comprimé	/	0,00017	0,0035

Liste II

NOM de la substance vénéneuse	Forme pharmaceutique ou voie d'administration	NON DIVISÉE EN PRISES Concentration maximale Pourcentage (en masse)	DIVISÉE EN PRISES Dose limite par unité de prise (en grammes)	QUANTITÉ MAXIMALE de substance remise au public (en grammes)
Aminophylline	Voie orale	/	0,2	6
Butopiprine	Comprimé	/	0,0002	0,004
Dompéridone	Comprimé	/	0,01	0,2
Fébantel	Pâte orale	7,5		0,45
	Comprimé		0,525	1,05
Fenbendazole	Comprimé	/	0,5	5
Flubendazole	Pâte orale	4,4		0,33
	Comprimé		0,09	0,36
Lévamisole	Capsule		0,01	0,5
	Comprimé		0,016	0,2

	Pâte orale	2		0,5
Mébéndazole	Comprimé	/	0,1	1
Niclosamide	Capsule		0,05	2,5
	Comprimé		0,72	9
	Sucre		0,2	1,6
	Pâte orale	37,5		7,5
Oxfendazole	Suspension orale	2,3		2,3
Praziquantel	Comprimé		0,175	0,35
	Pâte orale	2,5		0,15
Théophylline	Voie orale	/	0,1	3,6

MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES DESTINÉS AUX ANIMAUX PRODUCTEURS DE DENRÉES
Liste II

NOM de la substance vénéneuse	Forme pharmaceutique ou voie d'administration	NON DIVISÉE EN PRISES	DIVISÉE EN PRISES	QUANTITÉ MAXIMALE de substance remise au public (en grammes)
		Concentration maximale Pourcentage (en masse)	Dose limite par unité de prise (en grammes)	
Iode métalloïde	En application sur les trayons ou sur les muqueuses	0,3		60

Arrêté du 24 avril 2012 portant exonération de la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine vétérinaire

Médicaments impactés par une modification des conditions de délivrance

L'arrêté du 24 avril 2012 abroge l'arrêté du 20 juillet 1949 modifié par l'arrêté du 3 décembre 1986. Un certain nombre de substances actives initialement exonérées ne le sont plus ou leurs conditions d'exonération ont été modifiées. D'autres substances vénéneuses sont exonérées pour la première fois. En conséquence, les conditions de délivrance de certains médicaments vétérinaires sont modifiées.

Médicaments initialement exonérés soumis désormais à prescription obligatoire

Pour ces médicaments, **les unités** des lots en stock chez les fabricants concernés **ou chez les dépositaires** doivent être ré étiquetés pour être en conformité à l'arrêté **au plus tard fin juin 2012 avant** mise à disposition des clients directs (distributeurs en gros, autres ayants-droits).

Les prochains lots fabriqués doivent être étiquetés conformément à la réglementation relative aux substances vénéneuses. En tout état de cause, les nouveaux lots commercialisés à compter du 1^{er} janvier 2013 devront disposer d'un étiquetage en tout point conforme.

Nom du médicament	Titulaire	Substance vénéneuse	Liste d'inscription	Observations
BRONCHOCANIS GOUTTES	VETO-CENTRE	Codéine	I	
BRONCHOSEDATYL	LABORATOIRE TVM	Codéthylène (Ethylmorphine)	I	
DEXORAL	VIRBAC FRANCE	Dexaméthasone	I	
DERMATT	VETO-CENTRE			
MOTILIUM comprimés	LILLY FRANCE	Dompéridone	II	La boîte de 2x15 cp perd son exonération. Les autres présentations (15 et 20 cp restent exonérées)
FELIGASTRYL	CEVA SANTE ANIMALE	Eserine	I	
PILOCAT	LABORATOIRES OMEGA PHARMA FRANCE	Eserine	I	
MESALIN	INTERVET	Estradiol	II	
MAMINEURINE	SOGEVAL	Ethinylestradiol Méthyltestotérone	II	
TARIL	LABORATOIRES OMEGA PHARMA FRANCE			
CORTIKAN LAIT	LABORATOIRES OMEGA PHARMA FRANCE	Hydrocortisone	I	
LOTION BIOCANINA	VETO-CENTRE	Hydrocortisone Hydroxyquinoléine	I	
LOTION SOUVERAINE	VETO-CENTRE	Hydroxyquinoléine Lidocaïne Résorcinol	I	
LOPERAL	LABORATOIRE TVM	Lopéramide	II	boîte de 12 cp exonérée
PERLUTEX COMPRIMÉS	DÉCHRA	Médorogestérone	I	
SUPPRESTRAL COMPRIMÉS	VÉTOQUINOL			
HEBDO'PIL	LABORATOIRES OMEGA PHARMA FRANCE			
CONTROLESTRIL 5	LABORATOIRES OMEGA PHARMA FRANCE			
CONTROLESTRIL 10	LABORATOIRES OMEGA PHARMA FRANCE			

11/06/2012

Nom du médicament	Titulaire	Substance vénéneuse	Liste d'inscription	Observations
PILUDOG	ARRIGONI	Mégestrol	I	
PILL'KAN 5	LABORATOIRES OMEGA PHARMA FRANCE			
MEGECAT	VÉTOQUINOL			
FELIPIL	VETO-CENTRE			
DOGALACT	VÉTOQUINOL			
CANIPIL	VETO-CENTRE			
PILUCALM 20	NOVARTIS			
MEGEPIL CHAT	OMEGA PHARMA			
CONTRAPIL	VETO-CENTRE			
NERVICANIS MEPROBAMATE	VETO-CENTRE	Méprobamate Phénobarbital	I	
EMEPRID COMPRIMES	CEVA SANTE ANIMALE	Métoclopramide	I	
TEVEMYXINE COLLYRE	LABORATOIRE TVM	Néomycine Polymyxine B	I	
TEVEMYXINE POMMADE	LABORATOIRE TVM			
CORTIKAN LAIT	LABORATOIRES OMEGA PHARMA FRANCE	Néomycine Hydrocortisone	I	
ANTIRUTOL	VETO-CENTRE	Phénobarbital	II	
CRISAX	LABORATOIRE TVM			
DIFLAMIX	LABORATOIRES OMEGA PHARMA FRANCE	Phénylbutazone Triamcinolone	I	
MICROSOLONE	COOPHAVET	Prednisolone	I	Seule la boîte de 20 cp est exonérée
OPODIARRHEE	LABORATOIRES OMEGA PHARMA FRANCE	Phtalylsulfathiazol	I	
DIARKAN SUCRE	LABORATOIRES OMEGA PHARMA FRANCE	Sulfaguandine	I	
INTESTIDOG CHIEN	VÉTOQUINOL			
GASTROENTERICANIS	VETO-CENTRE			
KENODIP 3000	CID LINES	Iode métalloïde	II	Dépend des présentations 1I, 5I, 10I et 20I : exonérées Autres : liste II
KENOSPRAY 3000	CID LINES	Iode métalloïde	II	Dépend des présentations 1I, 5I, 10I et 20I : exonérées Autres : liste II

Médicaments exonérés

Certaines substances vénéneuses sont désormais exonérées sous certaines conditions (fébentel, flubendazole, lévamisole, oxfendazole et praziquantel). D'autres ont vu leurs conditions d'exonération modifiées.

En conséquence, les médicaments correspondants peuvent être exonérés de prescription **pour toutes ou certaines** de leurs présentations.

Pour les présentations impactées, les prochains lots fabriqués devront être étiquetés en conformité avec l'arrêté du 24/04/2012. En tout état de cause, les nouveaux lots commercialisés à compter du 1^{er} janvier 2013 devront disposer d'un étiquetage en tout point conforme.

Nom du médicament	Titulaire	Substance vénéneuse	Forme pharmaceutique	Impact de l'arrêté du 24/04/12
FELIPURGATYL	LABORATOIRE TVM	Eserine	Comprimé	Aucun (déjà exonéré)
FELITUSSYL	SOGIVAL	Butopirine	Comprimé	Exonéré liste II
DRONTAL P PATE	BAYER	Fébentel Praziquantel	Pâte orale	Exonéré liste I
DRONTAL P	BAYER	Fébentel Praziquantel	Comprimé	Dépend des présentations : 2 ; 4 ; 6 comprimés : exonérés liste II Autres : restent en liste II
DRONTAL P XL	BAYER	Fébentel Praziquantel	Comprimé	Dépend des présentations : 2 comprimés : exonérée liste II Autres : restent en liste II

ASCATRYL TRIO GRAND CHIEN	BAYER	Fébentel Praziquantel	Comprimé	Dépend des présentations : 2 comprimés : exonérée liste II Autres : restent en liste II
ASCATRYL TRIO CHIEN	BAYER	Fébentel Praziquantel	Comprimé	Dépend des présentations : 2 ; 4 ; 6 comprimés : exonérés liste II Autres : restent en liste II
DRONTAL P BONE	BAYER	Fébentel Praziquantel	Comprimé	Dépend des présentations : 2 ; 4 ; 6 comprimés : exonérés liste II Autres : restent en liste II
ZIPYRAN P COMPRIMES POUR CHIENS	LABORATORIOS CALIER	Fébentel Praziquantel	Comprimé	Dépend des présentations : 2 comprimés : exonérés liste II Autres : restent en liste II
MILAXYN COMPRIMES POUR CHIENS	CHANELLE	Fébentel Praziquantel	Comprimé	Dépend des présentations : 2 ; 4 ; 6 comprimés : exonérés liste II Autres : restent en liste II
STRANTEL COMPRIMES POUR CHIENS	CHANELLE	Fébentel Praziquantel	Comprimé	Dépend des présentations : 2 ; 4 ; 6 comprimés : exonérés liste II Autres : restent en liste II
PRAZICAL COMPRIMES POUR CHIENS	CHANELLE	Fébentel Praziquantel	Comprimé	Dépend des présentations : 2 ; 4 ; 6 comprimés : exonérés liste II Autres : restent en liste II
VOXICAL COMPRIMES POUR CHIENS	CHANELLE	Fébentel Praziquantel	Comprimé	Dépend des présentations : 2 ; 4 ; 6 comprimés : exonérés liste II Autres : restent en liste II
CESTEM F XL COMPRIMES POUR CHIENS	CEVA	Fébentel Praziquantel	Comprimé	Dépend des présentations : 2 comprimés : exonérée liste II Autres : restent en liste II
PANACUR 250 CHIEN	INTERVET	Fenbendazole	Comprimé	Dépend des présentations : 10 ; 20 comprimés : exonérés liste II 50 comprimés : liste II
PANACUR 500 CHIEN	INTERVET	Fenbendazole	Comprimé	Dépend des présentations : 10 comprimés : exonérée liste II Autres : liste II
FLUBENOL PATE	LILLY FRANCE	Flubendazole	Pâte orale	Dépend des présentations : 1 applicateur : exonéré liste II Autres : liste II
FLUBENDAZOLE	LILLY FRANCE	Flubendazole	Pâte orale	Dépend des présentations :
PATE ELANCO				1 applicateur : exonéré liste II Autres : liste II

Nom du médicament	Titulaire	Substance vénéneuse	Forme pharmaceutique	Impact de l'arrêté du 24/04/12
FLUBENOL 220 MG	LILLY FRANCE	Flubendazole	comprimé	Pas d'impact : restent en liste II
FLUBENOL 88 MG	LILLY FRANCE	Flubendazole	comprimé	Dépend des présentations : 2 comprimés : exonérée liste II 60x2 : reste en liste II
FELIVERS BIOCANINA	VETO-CENTRE	Flubendazole	comprimé	Pas d'impact : reste en liste II
VERMEX PATE ORALE 10 ML CHIEN CHAT	VETO-CENTRE	Lévamisole Niclosamide	Pâte orale	Exonérée liste II
VERMEX PATE ORALE 25 ML CHIEN	VETO-CENTRE	Lévamisole Niclosamide	Pâte orale	Exonéré liste II
TELMIN KH	LILLY FRANCE	Menbendazole	Comprimé	Dépend des présentations : 10 comprimés : exonérée 100 comprimés : reste en liste II
TELKAN	LABORATOIRES OMEGA PHARMA FRANCE	Menbendazole	Comprimé	Exonéré liste II
TENIVERM 0,5 CAPSULE	M. ARRIGONI PATRICE	Niclosamide Lévamisole	Capsule	Dépend des présentations : 50 capsules : exonérée 100 capsules : reste en liste II
TENIVERM 3,0 CAPSULE	M. ARRIGONI PATRICE	Niclosamide Lévamisole	Capsule	Pas d'impact reste en liste II
FELITENIA	VETO-CENTRE	Niclosamide	Comprimé	Exonéré liste II
ASCATENE COMPRIMES	VETO-CENTRE	Niclosamide	Comprimé	Dépend des présentations 10 comprimés : exonérée liste II 200 comprimés : reste en liste II

BIAVERM	BIARD	Niclosamide Lévamisole	Comprimé	Pas d'impact : reste en liste II
STROMITEN CHIENS	VETOQUINOL	Niclosamide Lévamisole	Comprimé	Dépend des présentations 12 comprimés : exonérée liste II 96 comprimés : reste en liste II
STROMITEN CHATS- CHIENS NAINS	VETOQUINOL	Niclosamide Lévamisole	Comprimé	Dépend des présentations 8 comprimés : exonérée liste II 96 comprimés : reste en liste II
VERMIFUGE CLEMENT CHATS	LABORATOIRES OMEGA PHARMA FRANCE	Niclosamide Lévamisole	Comprimé	Exonéré liste II
POLYVERKAN	LABORATOIRES OMEGA PHARMA FRANCE	Niclosamide	Sucre	Exonéré liste II
VITAMINTHE	VIRBAC	Niclosamide	Pâte orale	Exonéré liste II
GELMINTHE	LABORATOIRES OMEGA PHARMA FRANCE	Niclosamide Lévamisole	Pâte orale	Exonéré liste II
POLYVERPAT 20	VETOQUINOL	Niclosamide	Pâte orale	Dépend des présentations 20g : exonéré liste II Autres : restent en liste II
POLYVERPAT 10	VETOQUINOL	Niclosamide	Pâte orale	Dépend des présentations 10g : exonéré liste II Autres : restent en liste II
DOLTHENE CHIEN L	MERIAL	Oxfendazole	Suspension Orale	Exonéré liste II
DOLTHENE CHIEN S	MERIAL	Oxfendazole	Suspension Orale	Exonéré liste II
DOLTHENE CHIEN M	MERIAL	Oxfendazole	Suspension Orale	Exonéré liste II
DRONCIT COMPRIMES	BAYER SANTE	Praziquantel	Comprimé	Dépend des présentations 2 comprimés : exonérée Autres : restent en liste II
DRONTAL CHAT	BAYER SANTE	Praziquantel	Comprimé	Dépend des présentations 2 ; 4 ; 6 ; 8 ; 10 comprimés : exonérées Autres : restent en liste II
MILBEMAX COMPRIMES POUR PETITS CHIENS ET CHIOTS	NOVARTIS SANTE ANIMALE	Praziquantel	Comprimé	Dépend des présentations 2 ; 4 ; 10 comprimés : exonérées Autres : restent en liste II
MILBEMAX COMPRIMES POUR CHIENS	NOVARTIS SANTE ANIMALE	Praziquantel	Comprimé	Dépend des présentations 2 comprimés : exonérée Autres : restent en liste II
MILBEMAX COMPRIMES PELLICULES POUR PETITS CHATS ET CHATONS	NOVARTIS SANTE ANIMALE	Praziquantel	Comprimé	Dépend des présentations 2 ; 4 ; 10 ; 20 comprimés : exonérées Autres : restent en liste II
MILBEMAX COMPRIMES PELLICULES POUR CHATS	NOVARTIS SANTE ANIMALE	Praziquantel	Comprimé	Dépend des présentations 2 ; 4 comprimés : exonérées Autres : restent en liste II
DOLPAC 2	VETOQUINOL	Praziquantel	Comprimé	Dépend des présentations 10 comprimés : exonérée Autres : restent en liste II
DOLPAC 10	VETOQUINOL	Praziquantel	Comprimé	Dépend des présentations 3 ; 6 comprimés : exonérées Autres : restent en liste II
DOLPAC 25	VETOQUINOL	Praziquantel	Comprimé	Pas d'impact restent en liste II
MILBEMAX COMPRIMES A CROQUER POUR CHIENS	NOVARTIS SANTE ANIMALE	Praziquantel	Comprimé	Dépend des présentations 2 comprimés : exonérée Autres : restent en liste II
MILBEMAX COMPRIMES A CROQUER POUR PETITS CHIENS ET CHIOTS	NOVARTIS SANTE ANIMALE	Praziquantel	Comprimé	Dépend des présentations 2 ; 4 comprimés : exonérées Autres : restent en liste II
PROFENDER COMPRIMES POUR PETITS CHIENS	BAYER ANIMAL HEALTH	Praziquantel	Comprimé	N.B : reste sur prescription (AMM centralisée) mais : Exonération de la liste II des présentations 2 ; 4 ; 10 comprimés.

PROFENDER COMPRIMES POUR CHIENS MOYENS	BAYER ANIMAL HEALTH	Praziquantel	Comprimé	N.B : reste sur prescription (AMM centralisée) mais : Exonération de la liste II des présentations 2 ;4 ;6 comprimés.
PROFENDER COMPRIMES POUR GRANDS CHIENS	BAYER ANIMAL HEALTH	Praziquantel	Comprimé	N.B : reste sur prescription (AMM centralisée) mais : Exonération de la liste II de la présentation 2 comprimés.
PLERION 5 COMPRIMES A CROQUER POUR CHIENS	INTERVET	Praziquantel	Comprimé	Dépend des présentations 2 comprimés : exonérée Autres : restent en liste II
MILBEMAXTAB COMPRIMES POUR CHIENS	NOVARTIS SANTE ANIMALE	Praziquantel	Comprimé	Dépend des présentations 2 comprimés : exonérée Autres : restent en liste II
PRAZIQUAL COMPRIMES POUR CHIEN	CHANELLE	Praziquantel	Comprimé	Dépend des présentations 2 comprimés : exonérée Autres : restent en liste II
MILBEMAXTAB COMPRIMES POUR PETITS CHIENS ET CHIOTS	NOVARTIS SANTE ANIMALE	Praziquantel	Comprimé	Dépend des présentations 2 ;4 ;10 comprimés : exonérées Autres : restent en liste II
MILBEMAXTAB COMPRIMES PELLICULES POUR CHATS	NOVARTIS SANTE ANIMALE	Praziquantel	Comprimé	Dépend des présentations 2 ;4 comprimés : exonérées Autres : restent en liste II
MILBEMAXTAB COMPRIMES PELLICULES POUR PETITS CHATS ET CHATONS	NOVARTIS SANTE ANIMALE	Praziquantel	Comprimé	Dépend des présentations 2 ;4 ;10 ;20 comprimés : exonérées Autres : restent en liste II
EXETEC 2	VETOQUINOL	Praziquantel	Comprimé	Dépend des présentations 10 comprimés : exonérée Autres : restent en liste II
EXETEC 10	VETOQUINOL	Praziquantel	Comprimé	Dépend des présentations 3 ;6 comprimés : exonérées Autres : restent en liste II
EXETEC 25	VETOQUINOL	Praziquantel	Comprimé	Pas d'impact : reste en liste II

Certaines de ces spécialités ne sont plus sur le marché à ce jour.

Sont ajoutés au 26/062013 :

**Avis de l'Anses
Saisine n° « 2013-SA-0053 »**

Nom du médicament	Titulaire de l'AMM	Substance active	Indications d'utilisation
ANTILAITÉUX COMPRIMÉS	VETO-CENTRE	aminophylline	Traitement symptomatique du tarissement de la sécrétion lactée chez les chiennes et les chattes
TARI DOG COMPRIMÉS	TVM	aminophylline	Tarissement non hormonal de la sécrétion lactée chez les chiennes et les chattes
DERMINE	VETO-CENTRE	théophylline	Traitement d'appoint des dermatoses d'origine allergique chez les chiens et les chats
SEPVAPULMYL	SOGEVAL	théophylline	Traitement symptomatique de la toux lors d'affections pulmonaires chez les chiens

Annexe 7

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE



Agence Nationale du
Médicament Vétérinaire

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE CHEZ L'ANIMAL SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Art. R. 5141-103 à R 5141-105-1 du Code de la Santé Publique

Les informations recueillies par l'agence nationale du médicament vétérinaire seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Conformément aux dispositions de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'il est une personne physique, le déclarant et le propriétaire de l'animal disposent d'un droit d'accès et de rectification des données les concernant. Ce droit d'accès s'exerce auprès de l'agence nationale du médicament vétérinaire.

PHARMACOVIGILANCE

PROPRIÉTAIRE DE L'ANIMAL	
Nom (3 premières lettres) [_____]	[_____]
Prénom (première lettre) [_____]	[_____]
Code postal [_____]	

CACHET DU DECLARANT

COORDONNÉES DU DECLARANT	
Nom [_____]	Prénom [_____]
Adresse [_____]	
N° téléphone [_____]	
Vétérinaire [_____]	Pharmacien [_____] Autre [_____]

ANIMAL(AUX) TRAITÉ(S)	Nb. d'animaux traités [_____]	Nb. d'animaux ayant réagi [_____]	Nb. d'animaux morts [_____]
Espèce : [_____]	Race / type de production (laitier/viande) : [_____]	Identification / Tatouage : [_____]	
Sexe Mâle <input type="checkbox"/> Femelle <input type="checkbox"/>	Physiologie	Gestation <input type="checkbox"/>	Castration <input type="checkbox"/> Allaitement <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/>
Poids (kilos) : [_____]	Age : [_____]		
État de santé au moment de l'administration: Bon <input type="checkbox"/> Correct <input type="checkbox"/> Mauvais <input type="checkbox"/> Critique <input type="checkbox"/> Non connu <input type="checkbox"/>			
Administration à titre: Curatif <input type="checkbox"/> Préventif <input type="checkbox"/> Autres <input type="checkbox"/>			
Motif du traitement (diagnostic / symptômes traités) [_____]			

MÉDICAMENT(S) VÉTÉRINAIRE(S) ADMINISTRÉ(S) <u>AVANT</u> L'EFFET INDÉSIRABLE			
<i>(si le nombre de produits dépasse 3, prière de dupliquer le formulaire)</i>			
	1	2	3
Nom du médicament	[_____]	[_____]	[_____]
Forme pharmaceutique	[_____]	[_____]	[_____]
Substance(s) active(s)/valence <u>vaccinale</u>	[_____]	[_____]	[_____]
Dosage (ex : 250 mg/2,5 ml)	[_____]	[_____]	[_____]
Laboratoire pharmaceutique (Titulaire de l'AMM)	[_____]	[_____]	[_____]
N° d'AMM	[_____]	[_____]	[_____]
N° de lot	[_____]	[_____]	[_____]
Date de péremption	[_____]	[_____]	[_____]
Voie/site d'administration	[_____]	[_____]	[_____]
Dose, fréquence	[_____]	[_____]	[_____]
Début du traitement (date et heure)	[_____]	[_____]	[_____]
Durée du traitement (ou date de fin)	[_____]	[_____]	[_____]
Administré par (vétérinaire, propriétaire, autre)	[_____]	[_____]	[_____]
Déjà administré auparavant ? *	[_____]	[_____]	[_____]
Y a-t-il eu ré-administration ultérieure ? *	[_____]	[_____]	[_____]
Si oui, la réaction est-elle réapparue ? *	[_____]	[_____]	[_____]

* (oui, non, ne sait pas)

tsvp

tsvp

Date de survenue de l'événement indésirable	Délai entre l'exposition médicamenteuse et l'effet indésirable (en minutes, heures ou jours)	Durée de l'effet indésirable (en minutes, heures ou jours)
/ /		

ÉVOLUTION	Mort	Euthanasie	Guérison avec séquelles	Guérison sans séquelles	Inconnue	En cours
Date						
Nombre d'animaux						

DESCRIPTION DE L'EFFET INDÉSIRABLE

Description de la séquence des événements y compris l'administration de médicaments, des signes cliniques, de leur sévérité et toute autre information utile :

[]

[]

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

Autres mesures thérapeutiques :

Arrêt du médicament	oui	non	?	sans objet
Médicament 1				
Médicament 2				
Médicament 3				

INVESTIGATIONS effectuées/en cours, y compris d'autres hypothèses (examens complémentaires, autopsie...):

[]

AVIS SUR LE CAS :

Commentaires :

Rôle du médicament	probable	possible	douteux
Médicament 1			
Médicament 2			
Médicament 3			

NOM DU DÉCLARANT, DATE ET SIGNATURE :

[]

**DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE
CHEZ L'HOMME SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ
À UN MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE**

Art. R. 5141-103 à R 5141-105-1 du Code de la Santé Publique

Les informations recueillies par l'agence nationale du médicament vétérinaire servent, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Conformément aux dispositions de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'il est une personne physique, le déclarant et la personne exposée disposent d'un droit d'accès et de rectification des données les concernant. Ce droit d'accès s'exerce auprès de l'agence nationale du médicament vétérinaire.

PHARMACOVIGI LANCE

CACHET DU DÉCLARANT

COORDONNÉES DU DÉCLARANT	
Nom [_____]	Prénom [_____]
Adresse [_____]	
N° de téléphone [_____]	
<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> Vétérinaire <input type="checkbox"/> Pharmacien <input type="checkbox"/> Centre antipoison <input type="checkbox"/> Autre	

DONNÉES SUR LA PERSONNE EXPOSÉE

Nom (3 premières lettres) : [_____]	Prénom (1 ^{ère} lettre) : [_____]	Département de résidence : [_____]
Sexe : [_____]	Age : [_____]	Profession (si liée à l'exposition) : [_____]

MODALITÉS D'EXPOSITION

Contact avec l'animal traité Ingestion accidentelle Exposition cutanée Projection oculaire
 Injection accidentelle dans le doigt la main l'articulation autre : préciser
 Autre : préciser

**MÉDICAMENT(S) VÉTÉRINAIRE(S) AU(X)QUEL(S) LA PERSONNE A ÉTÉ EXPOSÉE
AVANT L'EFFET INDÉSIRABLE**
(si le nombre de produits dépasse 3, prière de dupliquer le formulaire)

	1	2	3
Nom du médicament	[_____]	[_____]	[_____]
Forme pharmaceutique	[_____]	[_____]	[_____]
Substance(s) active(s)/valence vaccinale	[_____]	[_____]	[_____]
Dosage (ex : 250 mg/2,5 ml)	[_____]	[_____]	[_____]
Laboratoire pharmaceutique (Titulaire de l'AMM)	[_____]	[_____]	[_____]
N° d'AMM	[_____]	[_____]	[_____]
N° de lot	[_____]	[_____]	[_____]
Date de péremption	[_____]	[_____]	[_____]
Voie d'exposition	[_____]	[_____]	[_____]
Dose d'exposition	[_____]	[_____]	[_____]
Date d'exposition	[_____]	[_____]	[_____]
Durée d'exposition	[_____]	[_____]	[_____]

Date de survenue de l'effet indésirable	Délai entre l'exposition médicamenteuse et l'effet indésirable (en minutes, heures ou jours)	Durée de l'effet indésirable (en minutes, heures ou jours)
/ /		

EVOLUTION	Décès	Guérison avec séquelles	Guérison sans séquelles	Inconnue	En cours
Date					

DESCRIPTION DE L'EFFET INDÉSIRABLE

Description détaillée de la séquence des événements y compris les signes cliniques, leur sévérité et toute autre information utile :

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

[]

INVESTIGATIONS effectuées/en cours, y compris d'autres hypothèses (examens complémentaires, autopsie...)

[]

AVIS SUR LE CAS :

Commentaires :

Rôle du médicament	probable	possible	douteux
Médicament 1			
Médicament 2			
Médicament 3			

NOM DU DÉCLARANT, DATE ET SIGNATURE :

[]

Bibliographie

1. **H Gutmann, J Drewe.** 19, 2002, journal suisse de pharmacie, pp. 666-668.
2. *Multidrug resistance in cancer.* **DR Ferry, DJ Keer.** 1994, BMJ, Vol. 308, pp. 148-149.
3. *Purification of P-glycoprotein from plasma membrane vesicles of Chinese hamster ovary cell mutants with reduced colchicine permeability.* **V Ling, JR Riordan.** 1979, The journal of biological chemistry, Vol. 254, pp. 12701-12705.
4. *A surface glycoprotein modulating drug permeability in chinese ovary cell mutants.* **V Ling, RL Juliano.** 1, 1976, Biochimica et Biophysica cta, Vol. 455, pp. 152-162.
5. *Structure and Expression of the Human MDR (P-Glycoprotein).* **JE Chen, R Soffir, KE Noonan, K Choi, IB Roninson.** 9, Sept. 1989., MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY, Vol. IX, pp. 3808-3820.
6. **S Musset.** *Etude bibliographique de l'expression du phénotype MDR dans les espèces humaine et canine.* Lyon : s.n., 2002.
8. *The Human ATP-Binding Cassette (ABC) Transporter Superfamily.* **M Dean, A Rzhetsky, R Allikmets.** 7, 18 novembre 2001, Genome Research, Vol. 11, pp. 1156-1166.
10. *Identification of P-glycoprotein in renal brush border membranes.* **DM Lieberman, RAF Reithmeier, V Ling, JHM Charuk, H Goldberg, KL Skorecki.** 1, 14 July 1989, Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol. 162, pp. 244-252.
11. *Characterization of canine MDR1 mRNA: its abundance in drug resistant cell lines.* **SF Steingold, NJ Sharp, MC McGahan, CS Hughes, SE Dunn, RL Page.** 1A, 1998, Anticancer Res., Vol. 18, pp. 393-400.
15. *Therapeutic implications of the MDR-1 gene.* **KL Mealey.** 2004, Journal of veterinary Pharmacology Therapeutic, Vol. 27, pp. 257-264.
16. *The translocation mechanism of P-glycoprotein.* **R Callaghana, RC Fordb, ID Kerr.** 4, 2006, Federation of European Biochemical Societies Letters, Vol. 580, pp. 1056-1063.
17. *Competition of hydrophobic peptides, cytotoxic drugs and chemosensitizers on a common P-glycoprotein pharmacophore as revealed by its ATPase activity.* **MJ Borgia, GD Eytan, and YG Assaraf.** 6, 1996, The journal of biological chemistry, Vol. 271, pp. 3163-3171.
18. *Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter.* **MM Gottesman, I Pastan.** 1993, Annu Rev Biochem, Vol. 62, pp. 385-427.
19. *Is the multidrug transporter a flippase?* **CF Higgins, MM Gottesman.** 1, 1992, Trends Biochem Sci, Vol. 17, pp. 18-21.

20. *A primer on the mechanics of P-glycoprotein the multidrug transporter.* **M Hennessy, JP Spiers.** 2007, Pharm res, Vol. 55, pp. 1-15.
21. *Adverse reactions to unapproved applications.* **JM Preston.** 12, 1983, Veterinary Record, Vol. 112, pp. 112-286.
22. *Disruption of the mouse mdr1a P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs.* **AH Schinkel, JJ Smit, O van Tellingen, JH Beijnen, E Wagenaar, L van Deemter, CA Mol, MA van der Valk, EC Robanus-Maandag, HP te Riele, et al.** 20 mai 1994, Vol. 77, pp. 491-502.
23. *Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the mdr1 gene.* **KL Mealey, SA Bentjen, JM Gay, GH Cantor.** 8, 2001 Nov, Pharmacogenetics, Vol. 11, pp. 727-733.
24. *MDR1-deficient genotype in Collie dogs hypersensitive the P-glycoprotein substrate ivermectin.* **A Roulet, O Puel, S Gesta, JF Lepage, M Drag, M Soll, M Alvinerie, T Pineau.** 2003, European Journal of Pharmacology, Vol. 460, pp. 85-91.
25. *Detection of the nt230[del4] MDR1 mutation in dogs by a fluorogenic 50 nuclease.* **S Klintzsch, K Meerkamp, B Döring, J Geyer.** 2010, The veterinary journal, Vol. 185, pp. 272-277.
26. *Multidrug-resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites.* **C Cordon-Cardo, JP O'Brien, D Casals, L Rittman-Grauer, JL Biedler, MR Melamed, JR Bertino.** January 1989, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol. 86, pp. 695-698.
27. *Multidrug Resistance Genes and P-Glycoprotein in the Testis of the Rat, Mouse, Guinea Pig, and Human.* **N Melaine, MO Liénard, I Dorval, C Le Goascogne, H Lejeune, B Jégou.** October 2002, Biology of reproduction, Vol. 67, pp. 1699–1707.
28. *Regulation and expression of multidrug resistance (MDR) transcripts in the intestinal epithelium.* **M Li, R Hurren, RL Zastawny, V Ling and RN Buick.** 8, 1999, British Journal of Cancer, Vol. 80, pp. 1123–1131.
29. *Cellular localisation of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues.* **F Thiebaut, T Tsuruo, H Hamada, MM Gottesman, I Pastan, MC Willingham.** November 1987, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol. 84, pp. 7735-7738.
30. **Sylvia, Fecht geb.Döpke.** *Analysis of the canine MDR1 gene in the dog breed Elo.* Hanovre : s.n., 2007.
31. *Treatment of MDR1 Mutant Dogs with Macrocyclic Lactones.* **J Geyer, C Janko.** 2012, Current Pharmaceutical Biotechnology, Vol. 13, pp. 969-986.

32. *The Effect of Age on P-Glycoprotein Expression and Function in the Fischer-344 Rat.* **JS Warrington, DJ Greenblatt, LL von Moltke.** 2, 2004, THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, Vol. 309, pp. 730-736.
33. *Comparison of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in MDR1-1Delta and MDR1 wildtype dogs.* **KL Mealey, JM Gay, LG Martin, DK Waiting.** 1, 2007, Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, Vol. 17, pp. 61-66.
34. *Breed distribution and history of canine mdr1-1.* **MW Neff, KR Robertson, AK Wong, N Safra, KW Broman, M Slatkin.** 32, s.l. : PNAS, 2004, Vol. 101.
35. *Frequency of the nt230 (del4) MDR1 mutation in Collies and related dog breeds in Germany.* **J Geyer, B Döring, JR Godoy, R Leidolf, A Moritz, E Petzinger.** 6, december 2005, Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, Vol. 28, pp. 545-551.
36. *Detection of the nt230 (del4) MDR1 mutation in White Swiss Shepherd dogs : case reports of doramectin toxicosis, breed predisposition, and microsatellite analysis.* **J Geyer, S Klintzsch, K Meerkamp, A Wöhlke, O Distl, A Moritz, E Petzinger.** 2007, Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, Vol. 30, pp. 482-485.
37. *Breed distribution of the ABCB1-1Delta (multidrug sensitivity) polymorphism among dogs undergoing ABCB1 genotyping.* **KL Mealey, KM Meurs.** 6, sept 2008, J Am Vet Med Assoc, Vol. 233, pp. 921-924.
38. *Breed distribution of the nt230(del4) MDR1 mutation in dogs.* **I Gramer, R Leidolf, B Döring, S Klintzsch, EM Krämer, E Yalcin, E Petzinger, J Geyer.** 67-71, 2011, The veterinary journal, p. 189.
39. *Connaître les indications du test génétique MDR1.* **A Hamelin.** du 21 au 27 novembre 2009, la dépêche vétérinaire N° 1054.
42. *Particularités thérapeutiques raciales.* **E Muller, A Guaguère.** Paris : GEDAC, 2013. GEDAC.
45. *Safety of selamectin in dogs.* **MJ Novotny, MJ Krautmann, JC Ehrhart, CS Godin, EI Evans, McCall.** 2000, Veterinary Parasitology, Vol. 91, pp. 377-391.
46. **Commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire.** *Etude des effets indésirables observés après exposition au loperamide.* 4 décembre 2007.
47. *Sensibilité à l'émodepside chez les chiens porteurs de la mutation du gène MDR1.* **C Hugnet.** 2, 2011, Pratique médicale et Chirurgicales de l'Animal de Compagnie, Vol. 46, p. 52.
49. *Adverse drug reactions in Herding-breed dogs: the role of P-glycoprotein.* **KL Mealey.** 8, Vol. 21 (8), p.23-33 2006, Compend.contin.Educ.pract.Vet., Vol. 21, pp. 23-33.

53. **J Ramseyer.** *Guide d'antibiothérapie raisonnée des infections bactériennes du chien.* 2010.
68. **M Epin.** *Vingt cas pratiques de conseils à l'officine.* 2009.
71. *Frequency of the mutant MDR1 allele associated with multidrug sensitivity in dogs in the United Kingdom.* **SW Tappin, MR Goodfellow, IR Peters, MJ Day, EJ Hall, SA Bentjen, KL Mealey.** 2008. BSAVA Congress, Scientific Proceedings: Veterinary Programme, 83/49.
72. *Canine mdr1 gene mutation in Japan.* **A Kawabata, Y Momoi, M Inoue-Murayama, T Iwasaki,.** 2005, Journal of Veterinary Medical Sciences, Vol. 67, pp. 1103-1107.
73. *Frequency of the mutant MDR1 allele associated with multidrug sensitivity in a sample of Collies from France.* **C Hugnet, SA Bentjen, KL Mealey.** 2004, Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, Vol. 27, pp. 227-229.
74. *Allele-specific polymerase chain reaction diagnostic test for the functional MDR1 polymorphism in dogs.* **Baars, Leeb, von Klopman, Tipold, Potschka.** 2008, The Veterinary Journal, Vol. 177, pp. 394-397.
75. *Frequency of the mutant MDR1 allele associated with ivermectin sensitivity in a sample population of Collies from the northwestern United States.* **KL Mealey, SA Bentjen, DK Waiting,.** 2002, American Journal of Veterinary Research, Vol. 63, pp. 479-481.
76. *Frequency of the mutant MDR1 allele associated with multidrug sensitivity in a sample of herding breed dogs living in Australia.* **KL Mealey, KA Munyard, SA Bentjen.** 2005, Veterinary Parasitology, Vol. 10, pp. 193-196.

Liste des sites internet

7. **A Bessadok.** La multiplicité de transport de la glycoprotéine P : études de modélisation comparative et de docking au sein de la famille des protéine ABC. *archives-ouvertes.fr*. [En ligne] 2012 juin 25. [Citation : 2014 novembre 10.] <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00711662>. tel-00711662.
9. HUGO genes nomenclature committee. [En ligne] [Citation : 30 octobre 2014.] <http://www.genenames.org/genefamilies/ABC>.
12. **Genbank.** ABCB1 ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1 [Homo sapiens (human)]. [En ligne] [Citation : 12 octobre 2014.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5243>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5243>.
13. —. Abcb1a ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1A [Mus musculus (house mouse)]. [En ligne] [Citation : 12 octobre 2014.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/18671>.
14. —. ABCB1 ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1 [Canis lupus familiaris (dog)]. [En ligne] [Citation : 12 octobre 2014.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/403879>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/403879>.
40. **College of veterinary medicine,** Washington state university. [En ligne] 5 décembre 2012. [Citation : 12 novembre 2014.] <http://www.vetmed.wsu.edu/depts-VCPL/FAQ.aspx>.
41. —. washington state university. [En ligne] 7 mars 2013. [Citation : 12 novembre 2014.] <http://www.vetmed.wsu.edu/depts-VCPL/instructions.aspx>.
43. **Collie-online.com.** MDR1 danger. [En ligne] [Citation : 12 novembre 2014.] <http://www.collie-online.com/colley/mdr1/mdr1danger.php>.
44. **College of veterinary medicine,** Veterinary clinical pharmacology lab. [En ligne] 20 février 2012. [Citation : 13 octobre 2014.] <http://www.vetmed.wsu.edu/depts-VCPL/drugs.aspx>.
48. **European Medecine Agency.** Profender product information. [En ligne] [Citation : 2014 novembre 2014.] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/medicines/000097/vet_med_000167.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1c.
50. **Collie-online.com.** MDR1 : Alerte Spiramycine. [En ligne] [Citation : 18 novembre 2014.] http://www.collie-online.com/colley/mdr1/2012_MAJ_2010_al.htm.
51. Folia vet 2010 n°2(a). [En ligne] [Citation : 18 novembre 2014.] <http://www.cbip-vet.be/fr/frinfos/frfolia/10FVF2a.php>.
52. **European Medecine Agency.** NexGard product information. [En ligne] [Citation : 18 novembre 2014.] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/medicines/002729/vet_med_000286.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1c.

54. **European Medecine Agency** . Confortis product information. [En ligne] [Citation : 18 novembre 2014.] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/medicines/002233/vet_med_000231.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1c.
55. **Légifrance**. Article L5111-1 CSP. [En ligne] [Citation : 14 novembre 2014.] <http://legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689866&dateTexte=&categorieLien=cid>.
56. —. Article L.5141-1 CSP. [En ligne] [Citation : 14 novembre 2014.] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006690187&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20000622>.
57. —. Article L.5111-2 CSP. [En ligne] [Citation : 14 novembre 2014.] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689868&dateTexte=20120907>.
58. —. Article L.5141-2 CSP. [En ligne] [Citation : 14 novembre 2014.] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000021941924&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20110618>.
59. —. Article L.4235-48 CSP. [En ligne] [Citation : 14 novembre 2014.] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006913703&cidTexte=LEGITEXT000006072665>.
60. —. Article L.5143-2 CSP. [En ligne] [Citation : 14 novembre 2014.] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690250&dateTexte=&categorieLien=cid>.
61. —. Article L.5143-5 CSP. [En ligne] [Citation : 14 novembre 2014.] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690258&dateTexte=&categorieLien=cid>.
62. —. Article L.5143-4 CSP. [En ligne] [Citation : 14 novembre 2014.] http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=4C4D7A9E10E908EA81744980FE8E7944.tpdjo09v_1?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690255&dateTexte=&categorieLien=cid.
63. —. Article L.5143-6 CSP. [En ligne] [Citation : 14 novembre 2014.] http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=4C4D7A9E10E908EA81744980FE8E7944.tpdjo09v_1?idArticle=LEGIARTI000029595007&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20141117&categorieLien=id&oldAction=&nbResultRech=.
64. —. Article L.5144-1 CSP. [En ligne] [Citation : novembre 15 2014.] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690268&dateTexte=&categorieLien=cid>.

65. —. Article R.5132-2 CSP. [En ligne] [Citation : 2014 novembre 2014.] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006915530&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20081208>.
66. —. Article R.5141-91 et R.5141-92 CSP. [En ligne] [Citation : 15 novembre 2014.] http://www.legifrance.com/affichCode.do;jsessionid=E881566425E1D1EE323ABA242D0ECB6E.tpdjo16v_3?idArticle=LEGIARTI000018095518&idSectionTA=LEGISCTA000006196630&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20090602.
67. —. Article R.5141-103 CSP. [En ligne] [Citation : 15 novembre 2014.] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006915931&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=>.
69. **GenBank**. multidrug resistance protein 1 [Canis lupus familiaris]. [En ligne] [Citation : 21 octobre 2014.] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_001003215.1.
70. —. P-glycoprotein [Canis lupus familiaris]. [En ligne] [Citation : 21 octobre 2014.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/CAD12806.1>.
77. **Légifrance**. Arrêté du 24 avril 2012 portant exonération de la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine vétérinaire . [En ligne] [Citation : 17 novembre 2014.] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025837104>.

Résumé

La mutation nt230(del4) du gène MDR1 touche 11 races de chiens (colleys à poils courts et longs, bergers de Shetland, bergers australiens standards et miniatures, bergers blancs suisses, bobtails, English Shepherd, borders collies, Mac Nab, wällers, Silken Windhound et Longhaired Whippet). Le doute subsiste encore pour le berger allemand.

Cette mutation entraîne l'absence de la glycoprotéine-P des barrières protectrices de l'organisme, ce qui amène à des accumulations de xénobiotiques provoquant alors des intoxications parfois mortelles.

Les molécules potentiellement dangereuses sont tous les substrats de la glycoprotéine-P dont surtout : les lactones macrocycliques (ivermectine, doramectine, moxidectine, milbémycine oxime) émodepsine, lopéramide qui ne doivent pas être employées chez les chiens porteurs de la mutation. D'autres sont à utiliser avec une grande précaution et sous contrôle vétérinaire : acépromazine, butorphanol, vinblastine, vincristine, doxorubicine, érythromycine, spiramycine, métronidazole digoxine afoxonaler, sélamectine, corticostéroïdes, dompéridone, métoclopramide. Il faut éviter les interactions médicamenteuses avec les substrats de la glycoprotéine-P car cela entraîne de grand risque de surdosage des molécules employées.

Le rôle des pharmaciens d'officine est d'inciter les propriétaires de chiens susceptibles de porter la mutation à faire réaliser le test génétique établissant le profil MDR1 du chien. De plus, ils doivent également adapter leurs conseils à ce type de particularité. Et finalement, ils ont pour obligation de notifier au système de pharmacovigilance vétérinaire français les effets indésirables afin d'améliorer les connaissances de l'impact des médicaments sur de telles problématiques.

Mots Clés

Sensibilité médicamenteuse

Colleys

Mutation nt230(del4)

Gène MDR1

Glycoprotéine-P

Conseil vétérinaire en pharmacie

SERMENT DE GALIEN

~~~~~

En présence de mes maîtres et de mes condisciples, **je jure** :

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

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

**De** ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

**En** aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

**Que** je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si je manque à mes engagements.