

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2021 - Thèse n° 133

UNE HISTOIRE DE PHARMACOPÉE VÉTÉRINAIRE : FOCUS SUR L'ÉVOLUTION DES ANTIPARASITAIRES INTERNES DE 1970 À 2020

THÈSE

Réalisée en commun avec Claire KEGLER
Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 17 décembre 2021
Pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

Par

KERBRAT Louise

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2021 - Thèse n° 133

UNE HISTOIRE DE PHARMACOPÉE VÉTÉRINAIRE : FOCUS SUR L'ÉVOLUTION DES ANTIPARASITAIRES INTERNES DE 1970 À 2020

THÈSE

Réalisée en commun avec Claire KEGLER
Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 17 décembre 2021
Pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

Par

KERBRAT Louise

Liste des Enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (01-09-2021)

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

Remerciements

À Madame la Professeure Martine WALLON

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

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse, pour sa disponibilité,
Qu'elle reçoive ici mes hommages respectueux.

À Monsieur le Professeur Lionel ZENNER

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon

Pour m'avoir proposé ce travail riche et ambitieux et pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de
l'encadrer,

Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Philippe BERNY

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon

Pour m'avoir fait l'honneur de prendre part à ce jury de thèse, pour l'intérêt porté à ce travail,

Qu'il reçoive mes plus sincères remerciements.

TABLE DES MATIÈRES

Les titres de chapitres suivis d'une étoile ★ correspondent aux chapitres rédigés en commun avec Claire KEGLER.

Table des annexes	15
Table des figures.....	17
Table des tableaux.....	19
Liste des abréviations	21
Introduction	23
PARTIE 1 - Les antiparasitaires : offre thérapeutique et cadre législatif	25
I. L'arsenal thérapeutique à disposition, des molécules à la galénique	27
A. Molécules disponibles en 1970	27
1. Les substances d'origine végétale	27
1.1. Noix d'arec et dérivés	27
1.2. Chénopode vermifuge.....	28
1.3. Fougère mâle et dérivés.....	28
1.4. Camala.....	29
1.5. Extraits de charbons.....	29
1.6. Essence de térébenthine.....	29
1.7. Violet de gentiane	29
1.8. Graines de courge	30
1.9. Thymol	30
1.10. Armoise	30
2. Les substances d'origine minérale	30
2.1. Sels de cadmium	30
2.2. Étain et ses dérivés	31
2.3. Sulfonates d'argent	31
2.4. Eau oxygénée et générateurs d'eau oxygénée	31
3. Les produits de synthèse	32
3.1. Acridine et dérivés	32
3.2. Aminosides	33
3.3. Ammoniums quaternaires	33
3.4. Amodiaquin.....	33
3.5. Antimoniaux.....	34
3.6. Arsénicaux.....	35
3.7. Benzimidazoles.....	37
3.8. Bunamidine	41
3.9. Chloride de butyle.....	42
3.10. Carbanilide	43

3.11. Chloroiodoquine	43
3.12. Cyanacéthrazide	43
3.13. Dérivés chlorés du salicylanilide dits vermifuges	43
3.14. Dérivés de la pyridine	45
3.15. Dérivés halogénés et nitrés de corps benzéniques	46
3.16. Dérivés thiazolés	47
3.17. Diamidines	48
3.18. Diamphénétide	49
3.19. Hydroxyquinoléines	50
3.20. Imidazothiazoles	50
3.21. Lincosamides	51
3.22. Macrolides	51
3.23. Nitroimidazoles	52
3.24. Nitrofuranes	52
3.25. Organochlorés	53
3.26. Organophosphorés	56
3.27. Phénanthridines	61
3.28. Phénothiazine	61
3.29. Pipérazine et dérivés	62
3.30. Quinapyramine	63
3.31. Sulfamides	63
3.32. Sulfones symétriques	65
3.33. Tétracyclines	65
3.34. Tétrahydropyrimidines	66
3.35. Urées symétriques	68
3.36. Zoalène	68

B. Chronologie de l'arrivée des nouvelles molécules et familles de molécules jusqu'à aujourd'hui	69
1. Molécules et familles de molécules anciennes toujours employées en 2020	69
2. Découverte de nouvelles molécules au sein de familles anciennes	70
2.1. Nitroimidazoles	70
2.2. Benzimidazoles	71
2.3. Salicylanilides	71
2.4. Tétrahydropyrimidines	72
2.5. Diamidines	72
2.6. Arsénicaux	72
3. Découverte de nouvelles familles de molécules	73
3.1. Quinazolinones	73
3.2. Sulfonamides	73
3.3. Isoquinolines	74
3.4. Triazinones	74
3.5. Diphényloxydes	75
3.6. Lactones macrocycliques ★	75
3.7. Amino-acétonitriles	77
3.8. Depsipeptides	77

C. Galénique des antiparasitaires.....	78
1. Formes pharmaceutiques pour un usage par voie orale	78
1.1. Les liquides buvables.....	78
1.2. Les pâtes et gels oraux.....	80
1.3. Les formulations solides.....	81
1.3.1. Les comprimés	82
1.3.2. Les capsules	83
1.3.3. Les gélules.....	83
1.3.4. Les tablettes.....	83
1.3.5. Les granulés	83
1.3.6. Les blocs à lécher	84
1.4. Les dispositifs intraruminaux	84
1.4.1. Les bolus à relargage continu	85
1.4.2. Les bolus à relargage séquentiel.....	86
1.5. Les formulations destinées à l'élevage industriel	87
1.5.1. Les prémélanges médicamenteux	87
1.5.2. Les additifs alimentaires	87
2. Formes pharmaceutiques pour un usage par voie injectable.....	88
3. Formes pharmaceutiques pour un usage par voie externe	89
3.1. Les pour-on et spot-on.....	89
3.1.1. La formulation pour-on	89
3.1.2. La formulation spot-on	91
3.2. Les autres formulations destinées à un usage local.....	92
3.3. Les aérosols.....	92
D. Conclusion partielle.....	92
II. La réglementation pharmaceutique vétérinaire ★.....	95
A. 1970 : le vide législatif, ou presque	95
B. Structuration du cadre législatif par la loi du 29 mai 1975	96
1. Ayants-droits et délivrance du médicament vétérinaire	96
2. Préparation des médicaments et autorisation de mise sur le marché	97
3. Publicité et présentation du médicament.....	98
C. Réglementation en vigueur en 2020.....	100
1. AMM et pharmacovigilance	100
2. Limites maximales de résidus.....	101
3. Prescription hors AMM et principe de la cascade.....	101
PARTIE 2 – Évaluation des progrès de l'arsenal thérapeutique entre 1970 et 2020	103
I. Qualité de l'arsenal thérapeutique	105
A. Efficacité des antiparasitaires	105
1. Impulsion de la législation pour une meilleure efficacité	105
2. La découverte de nouveaux principes actifs permet de gagner en efficacité : l'exemple de la lutte contre les trématodes des ruminants.....	105

2.1. La lutte contre les trématodes des ruminants en 1970	106
2.2. Nouveaux douvicides et évolution des pratiques	107
3. Perte d'efficacité liée aux résistances	108
B. Diversité des modes d'action	108
C. L'évolution des formes galéniques : aspects pratiques	110
1. Une forme galénique pratique, c'est quoi ?.....	110
2. Les formes galéniques de prédilection en 1970.....	110
3. L'évolution des formes galéniques.....	111
3.1. Les tendances actuelles	111
3.2. Les grandes innovations.....	111
3.3. La mise à disposition de nouveaux outils pour faciliter l'usage des antiparasitaires	112
3.4. Les associations à l'honneur dans les nouvelles formes galéniques.....	112
D. La disponibilité des antiparasitaires.....	113
1. Les origines du problème et leurs conséquences ★	113
1.1. La disponibilité en 1970	113
1.2. Le durcissement croissant des exigences des autorisations de mise sur le marché.....	113
1.3. La problématique de l'étroitesse du marché vétérinaire	114
1.4. Conséquences sur l'arsenal thérapeutique et l'organisation de l'industrie pharmaceutique vétérinaire.....	115
2. Mesures mises en œuvre pour favoriser la disponibilité ★	115
2.1. Au niveau de la réglementation.....	115
2.2. Groupes de travail et identification des besoins du terrain.....	116
3. Application aux antiparasitaires internes.....	116
II. La toxicité des antiparasitaires	121
A. Pour l'animal.....	121
1. Toxicité des molécules antiparasitaires internes	121
1.1. Toxicité générale	121
1.2. Toxicités spécifiques d'organes.....	122
2. Conditions d'apparition de la toxicité	123
3. Étude des index thérapeutiques des antiparasitaires internes.....	124
B. Pour l'humain : manipulateur ou consommateur	125
1. Pour le consommateur de denrées d'origine animale	125
2. Pour l'utilisateur d'antiparasitaires internes.....	125
2.1. Circonstances de l'exposition.....	125
2.2. Conséquences de l'exposition.....	126
2.3. Prise en compte du risque et établissement de précautions particulières destinées à l'utilisateur	126
2.4. L'importance de l'information de l'utilisateur	127
C. Pour l'environnement.....	128
1. Reconnaissance des risques écotoxicologiques ★	128
1.1. Mise en place du cadre législatif.....	128
1.2. Procédures d'étude de l'impact écotoxicologique imposées pour l'octroi des AMM	128

1.3. Cas particulier des substances dites préoccupantes	130
2. Impacts de l'utilisation des antiparasitaires sur l'environnement	131
2.1. Les familles antiparasitaires incriminées	131
2.2. Les modes de contamination de l'environnement	132
2.3. Conséquences sur la faune non-cible	133
III. Les phénomènes de résistance	135
A. La résistance aux antiparasitaires : définitions, mécanismes et modalités d'évaluation	135
1. Définitions	135
1.1. Qu'est-ce que la résistance aux antiparasitaires internes ?.....	135
1.2. Définitions annexes : à ne pas confondre	136
2. Mécanismes généraux et spécifiques d'apparition des résistances	136
2.1. Genèse de la résistance aux antiparasitaires internes.....	136
2.2. Conditions d'apparition des résistances	137
2.3. Exemples concrets de mécanismes de résistance des helminthes et protozoaires	137
3. Modalités d'évaluation : comment déterminer le caractère résistant ?	138
B. Évolution des cas de résistance chez les helminthes et les protozoaires	139
1. Contexte et situation dans les années 1970	139
2. Situation actuelle.....	141
2.1. Résistances chez les helminthes	141
2.1.1. Généralités.....	141
2.1.2. Résistances chez les ovins.....	142
2.1.3. Résistances chez les autres espèces	142
2.1.4. Quelles perspectives pour l'avenir ?.....	143
2.2. Résistances chez les protozoaires	143
Partie 3 – 50 ans d'utilisation des antiparasitaires internes : et après ?.....	145
I. Face aux limites actuelles, comment aller plus loin ?	149
A. Nouveaux schémas thérapeutiques	149
1. Les objectifs des traitements actuels	149
2. Des rotations et associations de molécules pour ralentir l'apparition des résistances.....	150
B. Concept de lutte intégrée	151
1. Définition.....	151
2. Choisir les animaux à traiter.....	152
3. Adapter la conduite d'élevage	153
3.1. Des mesures agronomiques pour lutter contre les helminthiases	153
3.2. La gestion des vecteurs et des bâtiments pour lutter contre les protozooses	154
4. Sélectionner les animaux génétiquement résistants	154
C. Une lutte à toutes les échelles	155
1. Plans européens et nationaux.....	155
2. Projets régionaux et initiatives nouvelles	157

II. Les thérapeutiques alternatives	159
A. Les nouvelles familles chimiques	159
1. Le recyclage pour un nouvel emploi des anciennes molécules	159
2. Les molécules d'avenir	160
B. La lutte biologique contre les endoparasites	161
1. Les protéines bactériennes	161
2. Les peptides de venin d'araignées	162
3. Les peptides de venin de serpents	162
4. Les extraits d'animaux marins	163
5. Les champignons nématophages	163
C. Traiter les parasitoses internes avec des plantes et extraits végétaux.....	164
1. Plantes employées en pâturage ou en fourrage	164
1.1. Modes d'action	164
1.2. Utilisation dans la prévention des strongyloses digestives.....	165
2. Les extraits végétaux en médecine vétérinaire : point sur la phytothérapie et l'aromathérapie.....	166
2.1. Cadre réglementaire	166
2.2. Indications et plantes employées	168
D. La lutte immunologique	168
1. Les vaccins vrais stimulant l'immunité de l'hôte.....	169
1.1. Vaccination anthelminthique.....	169
1.2. Vaccination antiprotozoaire.....	169
2. Les vaccins anticoccidiens agissant par dilution.....	170
Conclusion	173
Bibliographie	177

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 - Liste des helminthes parasites des animaux de rente et de compagnie en France et en Europe, d'après TAYLOR, COOP et WALL (Taylor, Coop, Wall 2015).....	194
Annexe 2 - Liste des protozoaires parasites des animaux de rente et de compagnie en France et en Europe, d'après TAYLOR, COOP et WALL (Taylor, Coop, Wall 2015)	198
Annexe 3 - Liste des spécialités possédant une Autorisation de Mise sur le Marché pour le traitement des parasitoses internes en 2020, d'après (Anses 2021).....	199
Annexe 4 - Évolution de l'industrie pharmaceutique vétérinaire de 1990 à 2018 (source Animal Health Europe)	206
Annexe 5 – Tableaux récapitulatifs des principes actifs disponibles par maladie parasitaire et par espèce en 1970 et en 2020	207
Annexe 6 - Frise chronologique de l'évolution des antiparasitaires internes entre 1970 et 2020	212

TABLE DES FIGURES

Figure 1 - Publicité pour le Thibenzole ND (thiabendazole) commercialisé par MSD, publiée dans la revue Le Point Vétérinaire en 1973.....	38
Figure 2 - Publicité pour le Duofas ND (thiabendazole - rafoxanide) commercialisé par MSD, publiée dans la revue Le Point Vétérinaire en 1974.....	38
Figure 3 - Publicité pour le Niverzol ND et le Vurmix ND (parbendazole) commercialisés par Proligo, publiée dans la revue Le Point Vétérinaire en 1975.....	39
Figure 4 - Publicité pour le Bonlam ND (cambendazole) commercialisé par MSD, publiée dans la revue Le Point Vétérinaire en 1975.....	40
Figure 5 - Publicité pour le Scoloban ND commercialisé par Licolat, publiée dans la revue Le Point Vétérinaire en 1974.....	42
Figure 6 - Publicité pour le Duoten ND commercialisé par UVA, publiée dans la revue L'Animal de Compagnie en 1970.....	44
Figure 7 - Publicité 1 pour le Dovenix ND (nitroxinil) commercialisé par Specia, publiée dans la revue Le Point Vétérinaire en 1975.....	47
Figure 8 - Publicité pour le Coriban ND (diamphénétide) commercialisé par Licolat, publiée dans la revue Le Point Vétérinaire en 1974.....	49
Figure 9 - Publicité pour le Canogard ND commercialisé par Shell Santé Animale, publiée dans la revue L'Animal de Compagnie en 1970.....	59
Figure 10 - Publicité pour le Cogla ND (sulfadiméthoxine), publiée dans la revue Le Point Vétérinaire en 1972.....	64
Figure 11 - Publicité pour l'Exhelm ND (pyrantel) commercialisé par Pfizer, publiée dans la revue Le Point Vétérinaire en 1975.....	67
Figure 12 - Publicité pour le Thibenzole ND commercialisé par MSD et son pistolet drogueur, publiée dans la revue L'Action Vétérinaire en 1972.....	80
Figure 13 - Publicité pour la nouvelle formulation en pâte consistante de spécialités commercialisées par MSD, publiée dans la revue Le Point Vétérinaire en 1975.....	81
Figure 14 - Présentation de E-bolus. Source : PREL (Prel 1993).....	86
Figure 15 - Publicité pour le pour-on Nécrovar ND commercialisé par Thersa, publiée dans la revue Le Point Vétérinaire en 1974.....	90
Figure 16 - Publicité pour le médicament vétérinaire Sarcopcid ND (chlorfenvinphos) commercialisé par le laboratoire Cogla, publiée dans la revue Le Point Vétérinaire en 1974.....	99
Figure 17 - Publicité pour le médicament vétérinaire Dovenix ND (nitroxinil) commercialisé par le laboratoire Spécia, publiée dans la revue Le Point Vétérinaire en 1974.....	99

Figure 18 - Version simplifiée de l'arbre décisionnel de la Phase I de la méthode VICH, d'après IMBS-VIALLET (2008)	Erreur ! Signet non défini.
Figure 19 - Transfert des antiparasitaires à travers les différents compartiments de l'écosystème, d'après LUMARET et KADIRI (2008).....	133
Figure 20 - Chronologie de l'apparition de résistances à quelques antiparasitaires internes anciens. Source : KERBRAT Louise.....	139
Figure 21 - Répartition mondiale des résistances aux antiparasitaires en 1979. Source : KELLY et HALL (Kelly, Hall 1979).....	140
Figure 22 - Nouvelles catégories pour les maladies animales réglementées définies par la LSA. Source : Direction Régionale de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Forêt, Région Occitanie (DRAAF Occitanie 2021)	156

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I - Liste des arsénicaux employés pour le traitement des parasitoses internes en 1970.....	36
Tableau II - Liste des benzimidazoles employés pour le traitement des parasitoses internes en 1970.....	41
Tableau III - Liste des organochlorés employés pour le traitement des parasitoses internes en 1970.....	55
Tableau IV - Liste des organophosphorés employés pour le traitement des parasitoses internes en 1970.....	60
Tableau V - Liste non exhaustive des sulfamides employés pour le traitement des coccidioses en 1970.....	64
Tableau VI - Indications des lactones macrocycliques contre les parasites internes (d'après FONTAINE et CADORE (Fontaine, Cadore 1995), RIVIERE et PAPICH (Riviere, Papich 2018) et l'index des RCP de l'Anses (Anses 2021)).....	76
Tableau VII – Formes pharmaceutiques buvables et molécules employées en 2020 (d'après l'index des médicaments vétérinaires (Anses 2021)).....	79
Tableau VIII - Molécules disponibles par voie injectable en 2020 (d'après l'Index des médicaments vétérinaires (Anses 2021)).....	88
Tableau IX - Spectre des trématocides employés en 1970, d'après BRION et FONTAINE (Brion, Fontaine 1973b) et CAZENAVE (Cazenave 1975b).....	106
Tableau X - Modes d'action des principaux antiparasitaires internes en 1970, d'après MARTIN, ROBERTSON et BJORN (Martin, Robertson, Bjorn 1997) et RIVIERE et PAPICH (Riviere, Papich 2018).....	109
Tableau XI - Modes d'action des principaux antiparasitaires internes en 2020, d'après MARTIN, ROBERTSON et BJORN (Martin, Robertson, Bjorn 1997) et RIVIERE et PAPICH (Riviere, Papich 2018).....	109
Tableau XII - Manques thérapeutiques identifiés par le RFSA en matière d'antiparasitaires externes et d'antifongiques entre 2018 et 2021 (d'après (RFSA 2021)).....	118
Tableau XIII - Toxicité spécifique d'organes des antiparasitaires internes, d'après O'BRIEN (1970), GUPTA (2018) et l'Index des Médicaments Vétérinaires (ANSES, 2021).....	123
Tableau XIV - Classification de quelques molécules antiparasitaires internes selon leur index thérapeutique, d'après O'BRIEN (1970), GUPTA (2018) et l'Index des Médicaments Vétérinaires (ANSES, 2021).....	124
Tableau XV - Principales résistances enregistrées chez les helminthes, d'après SANGSTER (Sangster 2001).....	142

Tableau XVI - Liste des maladies parasitaires internes réglementées citées par la LSA, d'après le Règlement 2018/1882 de la Commission Européenne (Commission européenne 2018)	157
Tableau XVII - Nouvelles molécules chimiques contre les parasitoses internes, d'après DEVOS (Devos 2018).....	161
Tableau XVIII - Plantes présentant une efficacité en pâturage ou en fourrage contre les parasitoses internes, d'après CAMUSET et al. (Camuset et al. 2020)	165
Tableau XIX - Listes non exhaustives des plantes employées en phytothérapie ou aromathérapie vétérinaires selon leur statut réglementaire, d'après BRUSSELLE (Brusselle 2017)	167

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN = Acide désoxyribonucléique

AFSSA = Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

AIEMV = Association Interprofessionnelle d'Étude du Médicament Vétérinaire

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

ANMV = Agence Nationale du Médicament Vétérinaire

ATP = Adénosine triphosphate

BZD = Benzimidazoles

CN = Chien

CRISP = Cysteine-Rich Secretary Protein

CT = Chat

EFSA = European Food Safety Authority

FECRT = Fecal Egg Count Reduction Test

LMR = Limites Maximales de Résidus

LSA = Législation Santé Animale

MUMS = Minor Uses Minor Species

MSD = Laboratoires Merck, Sharp and Dohme

OV = Ovins

PPDAB = Plan Pluriannuel de Développement de l'Agriculture Biologique

RCP = Résumé des Caractéristiques Produit

SNGTV = Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires

VSO = Visite Sanitaire Obligatoire

INTRODUCTION

En 1970, les pertes économiques liées au parasitisme interne sont lourdes : elles s'élevaient en France en élevage bovin à près de 200 millions de francs en viande et 750 millions de francs en lait pour la seule fasciolose (Bonhomme 1974). Les parasitoses internes impactent les animaux de tout âge et dans toutes les filières, allant de pertes de production modérées à des vagues de mortalité. L'émergence de nouvelles maladies parasitaires dans les années 1980, avec la découverte de la néosporose et de la cryptosporidiose, encourage les progrès scientifiques et techniques dans le domaine du médicament antiparasitaire (Mallem et al. 2013). L'évolution de la pharmacopée vétérinaire en 50 ans est révélatrice de ces progrès. L'usage large des antiparasitaires permet d'ailleurs une baisse notable de la prévalence de certaines maladies comme la fasciolose bovine précédemment citée, au détriment parfois de l'augmentation en fréquence d'autres populations parasitaires, moins sensibles aux traitements ou moins systématiquement ciblées.

Le progrès scientifique dans le domaine de la recherche contre les parasites internes montre une accélération constante depuis 50 ans, et appartient d'ailleurs au versant de la pharmacopée vétérinaire ayant vu apparaître le plus grand nombre de spécialités depuis 1970, d'après l'Association Interprofessionnelle d'Étude du Médicament Vétérinaire (AIEMV 2020). En 2020, les antiparasitaires internes représentent près de 14% des ventes de médicament vétérinaire, en constante progression d'année en année. Les parasitoses animales et leur gestion sont donc toujours au cœur des enjeux actuels, comme le témoignent les thèmes des visites sanitaires obligatoires bovine, ovine et caprine de 2019 et 2020, portant sur l'usage des antiparasitaires en élevage.

Nous avons donc décidé de porter notre attention sur la gestion du parasitisme interne des animaux et de son évolution en 50 ans. Au vu de l'ampleur du sujet, nous avons restreint ce travail à l'étude des médicaments disponibles pour les animaux de rente et de compagnie les plus courants, comprenant les bovins, ovins, caprins, porcins, équidés, volailles, lapins, chiens et chats. Les autres espèces exotiques, de laboratoire ou non mammifères ne sont donc pas abordées ici. De même, nous n'abordons que des substances utilisées en France ou en Europe, contre des parasitoses communes dans ces territoires dont la liste peut être trouvée en Annexe 1 en page 194.

Ce travail est donc une revue à la fois bibliographique et historique, dont l'objectif est la comparaison des antiparasitaires internes utilisés en 1970 et en 2020 afin de mettre en évidence l'évolution de la pharmacopée vétérinaire et les progrès réalisés dans des domaines variés dont l'efficacité, la galénique, les facilités de traitement, la toxicité, la réglementation ou encore la protection environnementale.

Ce manuscrit s'articule en trois parties. Nous présentons d'abord l'ensemble de l'offre thérapeutique disponible aux deux dates charnières de 1970 et 2020 et l'évolution du cadre législatif et réglementaire du médicament vétérinaire sur cet intervalle. La seconde partie de ce travail porte sur l'évaluation des progrès de l'arsenal thérapeutique en s'attachant à décrire les nouveautés en termes d'efficacité, de modes d'actions, de toxicité et de galénique, ainsi que l'émergence des problématiques de disponibilité, d'impacts environnementaux et de résistance. Enfin, nous discutons

de l'avenir des antiparasitaires internes en abordant les nouvelles pistes thérapeutiques, les nouveaux usages et leur intégration dans une gestion globale et intégrée du parasitisme.

Il s'agit d'un travail commun avec Claire KEGLER, qui aborde dans son manuscrit de thèse le sujet de l'évolution de la pharmacopée sous l'angle des antiparasitaires externes. En dehors de la structure similaire des deux œuvres, les parties concernant la législation du médicament vétérinaire, la reconnaissance des risques écotoxicologiques et l'étude des endectocides sont donc communes, comme signalé dans la table des matières ci-avant. Par souci de clarté, les différentes familles parasitaires sont réparties sous les appellations « internes » et « externes » comme suit : les antiparasitaires ciblant les helminthes et les protozoaires, qualifiés d'antiparasitaires internes, sont abordés dans la suite de ce travail ; tandis que le manuscrit de Claire KEGLER s'intéresse aux insectes, acariens et champignons et à leurs traitements appelés antiparasitaires externes.

PARTIE 1 - LES ANTIPARASITAIRES : OFFRE THÉRAPEUTIQUE ET CADRE LÉGISLATIF

I. L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE À DISPOSITION, DES MOLÉCULES À LA GALÉNIQUE

La première partie de ce travail est consacrée à l'étude de l'offre thérapeutique disponible en 1970 et en 2020, tant en termes de molécules que de galénique, et au cadre législatif qui organise l'utilisation du médicament vétérinaire, et en particulier le médicament antiparasitaire, à ces deux dates clefs.

A. Molécules disponibles en 1970

Nous avons tenté de dresser un tableau aussi complet que possible des molécules à visée antiparasitaire interne disponibles en France en 1970, en nous appuyant sur des recherches bibliographiques approfondies parmi les guides thérapeutiques, les thèses et les articles de revues scientifiques de cette époque. Néanmoins, cette liste ne peut pas être considérée comme exhaustive au vu de la variété des substances employées.

1. Les substances d'origine végétale

De nombreux extraits végétaux sont utilisés depuis l'aube de la médecine vétérinaire pour le traitement des helminthiases chez toutes les espèces, et en particulier les animaux de rente. Qu'il s'agisse de produits bruts ou de substances actives purifiées, les indications et les galéniques associées sont variées et témoignent des premiers pas de la thérapeutique antiparasitaire interne.

On constate que la plupart des extraits végétaux employés sont des remèdes anciens, dont l'utilisation est déjà controversée en 1970, et qui sont maintenant inusités et absents de la pharmacopée classique car ne possédant pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). En revanche, comme nous aurons l'occasion de le discuter dans la section II.C de la partie 3, un nouvel essor attend certaines de ces substances avec l'avènement de l'élevage biologique.

1.1. Noix d'arec et dérivés

Parmi ces traitements issus directement du monde végétal, l'un des plus anciens est la noix d'arec, fruit du palmier de Bétel (*Areca cachu*), employée depuis l'Antiquité égyptienne dans le traitement des cestodoses du bétail (Lauranceau 1969). La substance médicamenteuse brute se présente sous forme de poudre, avec pour principe actif l'arécoline, un alcaloïde (Bayard 1969; Brion, Fontaine 1973a). C'est un cestodifuge grâce à deux actions complémentaires : la première est une paralysie du scolex et des ventouses des parasites, ce qui entraîne leur décrochage ; la seconde, un effet parasymphomimétique donc laxatif sur l'hôte. Ces deux phénomènes simultanés permettent une expulsion efficace des parasites (Lauranceau 1969; Pellefigue 1970). La noix d'arec est indiquée dans

le traitement des cestodoses des carnivores, des équidés et des volailles (Soulsby 1965; Brion, Fontaine 1973a; Cazenave 1975a). Elle est employée sous forme de capsules de poudre ou de gélatine (Lauranceau 1969; Bayard 1969; Pellefigue 1970; Brion, Fontaine 1973a).

L'arécoline, le principe actif de la noix d'arec, est purifiée pour adapter plus précisément les posologies sous la forme d'arécoline hydrobromide ou bromhydrate d'arécoline. Elle est ensuite employée seule ou en association avec d'autres molécules : le chlorobutane dans l'*Antex ND*, l'acétarsol dans le *Némural ND* ou le *Drocarbil ND*, ou l'acide p-carboxyphényl antimonique dans l'*Anthéline ND*. Elle se présente en solution injectable ou buvable, en capsule de gélatine ou en pilules glutinisées. Son usage se fait dont principalement par voie orale après une période de jeun pour le traitement des cestodoses des carnivores (*Tænia sp.*, *Dipylidium sp.*, *Mesocestoides sp.*, *Echinococcus sp.*, *Diphyllobothrium sp.*, *Spirometra sp.*), des équidés et des volailles (*Tænia sp.*) (Soulsby 1965; Urquhart, Armour 1973; Brion, Fontaine 1973a).

1.2. Chénopode vermifuge

Le chénopode vermifuge, *Chenopodium ambrosioides*, est utilisé depuis l'Antiquité dans le traitement des nématodes des carnivores, avec un net déclin dans son utilisation depuis les années 1950. Il reste néanmoins cité dans les médicaments utilisables contre les nématodes digestifs des carnivores (*Ascaris sp.*, *Ancylosotma sp.*, *Spirura sp.* et strongles digestifs), des équidés (*Ascaris sp.*) et des volailles (*Acuria sp.*, *Streptocara sp.*, *Histiocephalus sp.*) et la dictyocaulose bovine (Soulsby 1965; Cazenave 1975a). Il est utilisé directement sous forme d'essence pure ou d'huile, ou via son principe actif purifié, l'ascaridol, dans des capsules, pilules ou en aérosol (Soulsby 1965; Brion, Fontaine 1973a). L'administration conjointe d'un laxatif comme l'huile de lin ou l'huile de paraffine est néanmoins recommandée pour permettre une bonne expulsion des vers (Soulsby 1965).

1.3. Fougère mâle et dérivés

On citera ensuite la fougère mâle et assimilés, desquels on extrait plusieurs principes actifs efficaces dans le traitement des cestodoses des équidés, carnivores et ruminants. De la fougère mâle proprement dite, c'est-à-dire *Dryopteris filix mas*, on obtient la filicine ou dibuthyl-phloroglucinol, le principal constituant de l'acide flavaspidique ; il s'agit là du premier dérivé de fougère utilisé en médecine vétérinaire, dès 1911 (Lauranceau 1969; Patriat 1971a). On se souviendra aussi de l'aspidine, tirée de *Dryopteris dilatata*, et de la désaspidine, provenant de *Dryopteris austriaca* (Lauranceau 1969). Ces différentes molécules sont actives contre les cestodes des équidés, des carnivores et des ruminants, mais aussi contre la dicrocélie et la fasciolose ovine (Marchand 1966; Dannonay 1968a; Brion, Fontaine 1973a). On les utilise sous forme de poudre ou de capsules contenant l'extrait éthéré, mais leur emploi s'est rarifié avec l'apparition de nouvelles molécules de par les contraintes associées à leur emploi : traitements répétés nécessaires, caractère onéreux dû aux méthodes d'extractions, toxicité aux doses thérapeutiques (Patriat 1971a).

1.4. Camala

Le camala, ou kamala, est une poudre rouge tirée des fruits de l'arbre Kumkum, *Mallotus philippinensis*, et dont les principes actifs sont la rottlérine et l'isorottlérine (Lauranceau 1969). Elles agissent en inhibant l'activité de la succinodéshydrogénase parasitaire, ce qui entraîne leur intoxication et leur paralysie, et en augmentant le péristaltisme intestinal de l'hôte (Bayard 1969; Pellefigue 1970). On les emploie contre les cestodes des carnivores et des volailles principalement, et de manière anecdotique chez le cheval, toujours par voie orale en poudre ou en comprimés (Jolivet 1967; Pellefigue 1970; Brion, Fontaine 1973a; Cazenave 1975a). Néanmoins, comme la plupart des autres extraits végétaux, l'usage du camala semble déjà désuet en 1970 face à l'arrivée sur le marché vétérinaire de nombreuses nouvelles molécules.

1.5. Extraits de charbons

Le créosote, ou créoline, est le nom donné à toute une variété d'essences issues de goudron de charbon, de bois ou de certains végétaux. On l'utilise sous forme d'huile uniquement, administrée par voie intratrachéale ou oculaire après anesthésie locale, pour le traitement de la bronchite vermineuse bovine et de l'infestation des membranes nictitantes des volailles par *Oxyuris* sp. Cependant, il s'agit là encore d'un traitement considéré comme ancien en 1970 et en voie d'abandon (Soulsby 1965; Brion, Fontaine 1973a; Cazenave 1975a), le créosote étant par la suite réservé au traitement des bois de construction, notamment pour l'extension des voies de chemin de fer et des lignes de téléphone.

1.6. Essence de térébenthine

C'est l'essence de térébenthine, disponible notamment dans la spécialité *Oxyterpol ND*, qui remplace le créosote pour le traitement de la bronchite vermineuse et l'infestation à *Oxyuris* sp. chez les volailles. Utilisée depuis 1930, c'est une solution huileuse utilisée telle quelle ou associée au benzol en capsules de gélatine et indiquée dans le traitement de la dictyocaulose bovine, de l'angiostrongylose canine, des nématodoses du gésier des volailles, des cestodoses équine et de la fasciolose ovine (Soulsby 1965; Dannonay 1968a; Plisson 1970; Cazenave 1975a). Elle peut être employée per os ou par voie intratrachéale dans la lutte contre les nématodes respiratoires. Néanmoins, malgré l'engouement pour ce traitement dans les années 1970, il est désormais absent de la thérapeutique antiparasitaire.

1.7. Violet de gentiane

Le violet de gentiane en solution alcoolique est lui aussi utilisé à la même époque pour des indications similaires : strongylose digestive et oxyurose des équidés et ruminants, bronchite vermineuse bovine, strongyloïdose porcine. En revanche, il est mentionné comme inefficace dans le traitement des strongyloïdoses des carnivores (Soulsby 1965; Brion, Fontaine 1973a; Cazenave 1975a).

1.8. Graines de courge

Le fugitène, principe actif des extraits aqueux de graine de courge qui se présentent sous forme d'un liquide brunâtre, est anecdotiquement employé contre les cestodoses des carnivores. Il a une action ténifuge en produisant une paralysie réversible des parasites, ce qui justifie la nécessité de l'administration d'un purgatif en suivant (Bayard 1969; Pellefigue 1970; Lavayssière 1971).

1.9. Thymol

L'utilisation du thymol est répandue depuis 1917. Il est actif contre les nématodoses digestives des équidés, les trichuroses et le téniasis du chien et la coccidiose bovine. Il s'agit d'ailleurs là de la seule indication d'un extrait végétal contre un protozoaire. On emploie le thymol sous forme d'huile thymolée à 1/10° ou en capsules de gélatine (Soulsby 1965; Bayard 1969; Robert 1970; Cazenave 1975a).

1.10. Armoise

Enfin, le dernier extrait végétal d'intérêt en thérapeutique antiparasitaire interne est l'alphasantonine, que l'on retrouve dans le *Santarec ND*. Issue d'une variété d'armoise que l'on retrouve notamment au Turkménistan (*Artemisia cina*), dont le nom commun vient du latin « semen contra vermes » qui signifie « graine contre les vers », elle est intégrée à la pharmacopée antiparasitaire dès 1830. Elle provoque une paralysie du scolex et des ventouses des parasites similaire à celle rencontrée avec d'autres extraits végétaux et est donc classée parmi les ténifuges. On l'utilise en injection intratrachéale ou en aérosols contre la dictyocaulose des ruminants, ou par voie orale associée à une laxatif contre certains helminthes des carnivores (*Toxascaris sp.*, *Toxocara sp.*, *Taenia sp.*) (Soulsby 1965; Cazenave 1975a).

2. Les substances d'origine minérale

2.1. Sels de cadmium

Le cadmium est un sous-produit de la métallurgie bioaccumulable, employé depuis 1961 dans le traitement de certaines parasitoses des carnivores, des porcs et des équidés. Différents sels existent : l'anthranilate de cadmium, appelé vitamine L, l'oxyde de cadmium, contenu dans l'*Aska-Rid ND*, ou encore l'orthotoluène ou le sulfate de cadmium qui se présentent en solution ou en poudre. On les utilise pour un emploi per os sur trois jours en traitement contre la trichostrongylose et l'ascaridiose porcines ainsi que l'ascaridiose équine, et en prophylaxie du téniasis des carnivores. En effet, les sels de cadmium inhibent le développement du parasite. Il est important de rappeler que, en conséquence du caractère bioaccumulable de ces substances et en particulier au niveau rénal et hépatique, il est nécessaire de respecter un délai de 30 jours entre l'arrêt du traitement et l'abattage (Soulsby 1965; Bayard 1969; Pellefigue 1970; Brion, Fontaine 1973a).

2.2. Étain et ses dérivés

Si l'étain et ses dérivés sont connus depuis l'antiquité, leur utilisation raisonnée en médecine vétérinaire peut être datée dans les années 1950. Deux grands types de molécules sont utilisés pour leur pouvoir anthelminthique : les sels d'étain et les dérivés arsenicaux contenant de l'étain. De par leur grande affinité pour les protéines parasitaires, ils bloquent le système enzymatique du ver donc ses mécanismes de protection contre les enzymes digestives de l'hôte, ce qui induit sa lyse : ils ont donc une action létale indirecte (Pellefigue 1970).

En ce qui concerne les sels d'étain, on peut utiliser de l'étain métallique, de l'oxyde ou du protoxyde d'étain sous forme de dragées pour une administration per os chez les chiens, bovins, ovins et gallinacées (Bayard 1969; Cazenave 1975a). Chez ces espèces, les sels d'étain sont indiqués pour le traitement du téniasis, et des cestodoses au sens plus large chez les ruminants.

Le di-n-butyl laurate d'étain est une poudre blanche dérivée de l'étain découverte en 1952, et commercialisée sous les noms de *Butynorate ND* ou *Staniperl ND*. Elle est utilisée contre les cestodoses des animaux domestiques, et en particulier chez les volailles avec une action intéressante sur *Davainea sp.* Elle se présente sous forme de liquide huileux, de capsules de gélatine, de tablettes ou encore d'aliment médicamenteux pour une administration facilitée à l'échelle industrielle (Lauranceau 1969; Brion, Fontaine 1973a).

L'arséniate d'étain, un dérivé d'arsenic, est employé chez les animaux de rente pour le traitement des cestodoses et ascaridioses : *Moniezia sp.*, *Stilesia sp.*, *Avitellina sp.* chez les ovins et caprins, *Bunostomum sp.* chez le veau, *Taenia sp.* et *Ascaris sp.* chez le porc et les volailles (Euzeby 1967; Brion, Fontaine 1973a). Sous forme de poudre blanche à l'état pur, il est commercialisé sous forme de comprimés, de gélules ou de capsules de gélatine pour une administration per os après une diète stricte (Soulsby 1965; Euzeby 1967; Lauranceau 1969; Marchand 1974).

2.3. Sulfonates d'argent

Parmi ces sulfonates, on citera le dodécylbenzène sulfonate d'argent, mais surtout l'aryl-alkyl sulfonate d'argent, appelé couramment argent colloïdal, qui se présente en solution dans le *P47 ND*. Leur emploi contre les coccidies des bovins, léporidés et volailles est déjà anecdotique dans les années 1970, mais il semblait pertinent de les citer au vu de leur usage répandu actuellement, notamment en dermatologie, et ce malgré leur toxicité (Brion, Fontaine 1973a).

2.4. Eau oxygénée et générateurs d'eau oxygénée

Le peroxyde d'hydrogène, ou perhydrol, est employé de manière anecdotique comme traitement local de la trichomonose génitale bovine : on injecte la solution sous pression dans le prépuce. On trouve dans le commerce le soluté de peroxyde d'hydrogène directement, ou bien du perborate de sodium, un générateur d'eau oxygénée, sous forme de comprimés ou de tablettes dans les spécialités *Perhydrite ND*, *Hyperol ND*, *Oxydrol ND* ou encore *Ortizon ND* (Brion, Fontaine 1973a; Levine 1973).

3. Les produits de synthèse

3.1. Acridine et dérivés

Les sels d'acridine apparaissent sur le marché du médicament vétérinaire pour la première fois en 1928 avec par la suite la commercialisation de deux dérivés, la gonacrine dès 1928 puis la mépacrine en 1933 (Ferriot 1974).

Parmi les sels d'acridine, on retrouve notamment mentionnés le chlorhydrate ou lactate de 2-éthoxy-6,9-diamino-acridine sous le nom déposé *Rivanol ND*, et le dichlorhydrate de 2,3-diméthoxy-6-nitro-9-acridine sous le nom déposé *Entozon ND*. Ces deux molécules sont utilisées pour le traitement des babésioses bovines et équine, avec une indication supplémentaire contre le trypanosome pour le *Rivanol ND* (Brion, Fontaine 1973a). On les utilise à la fois par voie externe (solution en pour-on pour le *Rivanol ND*) et interne (poudre à mélanger à l'aliment ou solution injectable pour le *Rivanol ND*, granulés à incorporer à la ration pour l'*Entozon ND*).

Le mélange du chlorhydrate de 3,5-diamino 10-méthyl acridine et du chlorhydrate de 2,4-diamino 10-méthyl acridine, plus connu sous le nom de gonacrine ou acriflavine, est disponible dès les années 1930 et, bien que tombant en désuétude, encore utilisé en 1970 dans les préparations *Trypaflavine ND* ou *Acridinol ND* (Brion, Fontaine 1973a). Les indications ne sont plus limitées au traitement de la babésiose et de la trypanosomose, mais on constate aussi l'apparition de ces molécules dans le traitement de la giardiose porcine et canine, du paludisme du pigeon à *Haemoproteus sp.*, de la theileriose bovine, et enfin de l'anaplasmose bovine en association avec la pentamidine, une molécule de la famille des diamidines (Levine 1973; Cazenave 1975a). Les posologies sont de plus désormais disponibles chez le chien et les petits ruminants en plus des bovins et équidés précédemment cités. Une plus grande variété dans la galénique apparaît pour s'adapter à ces nouvelles espèces : pommade ou solution aqueuse pour un usage externe dans l'indication trypanosomose génitale (Levine 1973), poudre pour administration orale ou solution aqueuse par voie parentérale (intraveineuse ou intramusculaire) pour la prise en charge des parasitoses sanguines et digestives (Brion, Fontaine 1973a; Ferriot 1974).

Le chloro-3 méthoxy-7 [méthyl-N diéthyl butylamine amino-9] acridine, communément appelé mépacrine ou atébrine (Pellefigue 1970), prend rapidement la place des autres dérivés d'acridine sur le marché antiparasitaire vétérinaire grâce à son spectre large. La *Quinacrine ND*, en dehors du traitement de la babésiose, est en effet indiquée pour la coccidiose des bovins, ovins, léporidés et carnivores en inhibant les formes schizogoniques (Brion, Fontaine 1973a; Cazenave 1975a; Chaumard 1974; Franc 1975), et pour les cestodoses canine et féline, notamment contre *Taenia sp.*, *Echinococcus sp.*, *Dipylidium sp.*, *Mesocestoides sp.*, *Spirometra sp.* et *Diphyllobothrium sp.* (Soulsby 1965; Lauranceau 1969; Pellefigue 1970; Brion, Fontaine 1973a). Elle agit alors au niveau du scolex et des ventouses des helminthes en induisant un relâchement temporaire de ceux-ci et donc un détachement de la muqueuse digestive de l'hôte et une immobilisation du parasite : c'est un ténifuge, dont l'action est prolongée par un cycle entéro-hépatique (Lauranceau 1969; Pellefigue 1970). On l'utilise en poudre, en solution, en capsules de gélatine ou en comprimés pour un usage per os ou par voie parentérale. Elle est interdite d'utilisation chez les animaux de rente en 1995 (Ministère de la Santé et de la Sécurité sociale 1995).

3.2. Aminosides

La framycétine appartient au groupe des aminosides, qui regroupe des molécules aux propriétés antibactériennes reconnues. Elle est également employée dans le traitement de la coccidiose aviaire, plus particulièrement chez les gallinacés et les oies. Si elle existe en pommade pour un usage à visée antibactérienne, on utilise les formats en solution aqueuse préparée ou à reconstituer à partir de poudre comme c'est le cas pour la *Soframycine ND*, pour un emploi par voie orale (Brion, Fontaine 1973a; Cazenave 1975a).

L'hygromycine B fait aussi partie de cette famille, et on la retrouve dans l'*Hygromix ND* en prémélange médicamenteux. Elle est en revanche employée dans le traitement d'helminthiases et non de protozooses : ascaridiose, strongyloïdose, œsophagostomose et trichurose chez le porc ; trichonémose du cheval ; ascaridiose, hartertiose, hétérakidose et capillariose des volailles. Selon les helminthes concernés, son effet peut être vermifuge ou uniquement inhibiteur de ponte, comme c'est le cas contre *Æsophagostomum sp.* et *Trichonema sp.* (Deltor 1969; Brion, Fontaine 1973a; Cazenave 1975a).

3.3. Ammoniums quaternaires

Parmi cette très vaste famille, deux molécules en particulier retiennent notre attention dans le traitement des nématodoses des carnivores et des bovins. Elles interviennent au niveau de la jonction myoneuronale parasitaire avec un mode d'action acétylcholinomimétique, qui induit une paralysie spastique des parasites (Klouz 2012).

Les sels de béphénium, que ce soit sous la forme hydroxynaphtoate de béphénium ou béphénium embonate, sont utilisés pour le traitement de nématodoses digestives des carnivores et des bovins : ancylostomose, uncinariose, trichurose chez les carnivores, strongyloses et strongyloïdose bovines (Soulsby 1965; Plessis 1971; Cazenave 1975a). On les retrouve dans le *Frantin ND*, le *Buternal ND* ou encore l'*Alcopar ND* sous forme de suspension aqueuse ou de capsules de gélatine (Brion, Fontaine 1973a) pour des administrations per os.

Le paradichlorobenzène sulfonate de thénium, quant à lui, peut être trouver dans grand nombre de spécialités : *Paracide ND*, *Paramoth Nd*, *Paranuggets ND*, *Santochlor ND*, *Paradow ND*, *Evola Nd*, *Global ND*, *Dichlorocide ND*, *Paradi ND*, *Parazène ND*, *Kaydox NC*, *PDB ND*. Utilisé par voie orale uniquement, il est indiqué dans le traitement des ascaridioses, ancylostomoses et uncinarioses intestinales des carnivores domestiques, mais aussi pour l'élimination de *Physaloptera sp.*, parasite gastrique (Soulsby 1965; Brion, Fontaine 1973a). Une association à la pipérazine peut être envisagée pour élargir le spectre à *Toxocara sp.* et *Toxascaris sp.* (Soulsby 1965).

3.4. Amodiaquin

L'amodiaquin, encore appelé camoquin, flavoquine, camoquinal ou miaquin, est employé dans le traitement du paludisme des ruminants, carnivores et équidés, et dans celui de la giardiose porcine. De nombreuses spécialités sont disponibles en médecines vétérinaire et humaine (Alphaquine ND, Amdaquine ND, Amobin ND, Amoquin ND, Amodar ND, Amodiaquine ND, Amoking ND, Amonate FDC ND, Basoquin ND, Dosaquin ND), utilisées principalement pour une administration par voie orale chez l'animal (Levine 1973). Elle agit en se fixant sur les nucléoprotéines des schizontes, ce qui bloque toute

transcription ou réplication de l'ADN (acide désoxyribonucléique) parasitaire et donc la réplication des parasites (Klouz 2012).

3.5. Antimoniaux

De nombreuses molécules de cette famille ont un effet intéressant contre les helminthes et protozoaires parasites des animaux domestiques. Historiquement, la première découverte dans les laboratoires du groupe Rhône-Poulenc est l'anthiolumine en 1934, suivie quelques années plus tard par le tartrate double d'antimoine et de potassium et la fouadine en 1940, le dernier arrivé sur le marché vétérinaire étant l'antimoniote de méthylglucamine en 1948 (Barral 1997). Ils agissent par inhibition de la phosphofructokinase parasitaire, ce qui induit une chute du fructose diphosphate intracellulaire et un blocage de la glycolyse parasitaire (Klouz 2012)

L'anthiolumine, ou antimonio-thiomalate de lithium, connue sous le nom déposé de *Anthiomaline ND*, est donc la molécule avec des propriétés antiparasitaires utilisables en médecine vétérinaire la plus ancienne de cette famille. Elle est indiquée à la fois dans le traitement de protozooses comme la trypanosomose ou la leishmaniose canine, de nématodoses respiratoires à *Filaroides sp.* chez le chien et cardiovasculaires à *Dirofilaria sp.*, *Elaeophora sp* ou *Schistosoma sp.* chez le chien, les bovins ou les petits ruminants, ou encore de trématodoses comme la dicrocoélie chez les petits ruminants (Soulsby 1965; Marchand 1966; Brion, Fontaine 1973a). Dans ces indications, elle se présente sous la forme d'une solution aqueuse à employer par voie intraveineuse.

Le tartrate double d'antimoine et de potassium ou tartre émétique, que l'on retrouve dans le *Tartox ND* ou *l'Emetique ND* (Brion, Fontaine 1973a), n'est employé que chez les animaux de rente, à l'exception de l'indication contre la leishmaniose viscérale canine (aussi connue sous les noms de fièvre dum-dum ou kala-azar chez l'Homme) (Levine 1973). Il est utilisé par voie intraveineuse dans le traitement du surra à *Trypanosoma evansi* chez les camélidés et les bovins, ou encore contre la parafilariose bovine ou la bilharziose équine à *Schistosoma sp.* (Soulsby 1965; Levine 1973). Pour le reste des nématodoses contre lequel il est actif, à savoir l'habronemose cutanée équine ou *Elaeophora sp.* chez les petits ruminants, on l'emploie par voie percutanée locale ou en injections intramusculaires entraînant la formation d'abcès de fixation (Soulsby 1965).

Un autre tartrate double est utilisé en médecine aviaire : il s'agit de tartrate double d'antimoine et de baryum, qui a la propriété d'être volatil et est donc employé par voie aérienne. Il est indiqué dans le traitement d'affections respiratoires comme la syngamose ou des trématodoses respiratoires (Soulsby 1965; Cazenave 1975a).

L'antimoine-bis-pyrocatechine, appelée fouadine, est l'une des molécules les plus largement utilisées de cette famille. On la retrouve dans plusieurs préparations vétérinaires sous forme de solutions injectables, de préférence par voie intraveineuse, mais aussi par voie intramusculaire ou intrapéritonéale : *Antimosan ND*, *Néo-antimosan ND*, *Stibophen ND*. Elle est indiquée dans le traitement d'un grand nombre de pathologies parasitaires : des protozooses comme la trypanosomose toutes espèces ou la theileriose bovine ; des nématodoses respiratoires (*Filaroides sp.* chez les carnivores, dictyocaulose des bovins), sanguines (*Elaeophora sp.* chez les petits ruminants) ou cutanées (bilharziose des ruminants et équidés, habronémose et onchocercose bovines et équines, *Dipetalonema sp.* chez les bovins) ; des cestodoses des carnivores ; des trématodoses (*Dicrocoelium sp.* et *Paramphistomum sp.* chez les petits ruminants) (Soulsby 1965; Brion, Fontaine 1973a).

L'acide N-méthyl tétrahydrométhyl nicotinate p-carboxyphényl-stibonique, plus connu sous son nom déposé d'*Anthelin ND*, possède un spectre plus réduit centré sur les cestodes et s'emploie essentiellement chez les carnivores. Il est ainsi efficace contre *Taenia sp.*, *Dipylidium sp.*, *Mesocestoides sp.*, *Diphyllobothrium sp.* et *Spirometra sp.*, avec une efficacité douteuse selon les auteurs sur *Echinococcus sp.* (Soulsby 1965; Lauranceau 1969; Brion, Fontaine 1973a). Il se présente sous forme de capsules de gélatine pour une administration per os. Une association à l'arécoline permet d'optimiser l'efficacité du traitement contre les cestodes des carnivores (Pellefigure 1970).

Un autre dérivé pentavalent d'antimoine, la sribosamine, est indiqué cette fois dans le traitement de la leishmaniose canine uniquement. Elle se présente sous forme de solution aqueuse injectable par voie intramusculaire ou intraveineuse sous les noms déposés de *Néo-stibosan ND*, *Néostam ND*, ou encore *Solustibosan ND* (Brion, Fontaine 1973a; Levine 1973).

Enfin, on peut citer le dernier des dérivés d'antimoine, découvert en 1948 et le seul toujours utilisé en 2020 : l'antimoniate de méthylglucamine, ou antimoniate de méglumine. Il est lui aussi indiqué pour le traitement de la leishmaniose canine par voie intraveineuse (Brion, Fontaine 1973a; Cazenave 1975a). La solution aqueuse, commercialisée sous le nom de *Glucantime ND*, est disponible sur le marché du médicament vétérinaire depuis 1992, date de la première autorisation de mise sur le marché (Anses 2021).

3.6. Arsénicaux

Il s'agit de l'une des familles antiparasitaires les plus larges de l'époque. Elle contient des molécules récentes découvertes dans les années 1970-1980, d'autres plus anciennes encore utilisées en 1970 comme le novarsénobenzol, introduit en 1912, l'acétarsol, datant de 1928, ou encore la diphétarsonne de 1952, et d'autres encore déjà abandonnées. Parmi ces dernières, on peut notamment citer le thioarsphénamine, connu sous le nom *Sulfarsénol ND*, dont la commercialisation en pharmacie est interrompue avant 1970 pour entrer sur la liste des molécules réservées à l'usage hospitalier (Brion, Fontaine 1973a; Ferriot 1974; Barral 1997). Le mode d'action de ces molécules n'est pas précisé, mais il est probablement lié à une inactivation des groupements thiols enzymatiques (Klouz 2012).

Le Tableau I ci-après regroupe l'ensemble des arsénicaux employés dans les années 1970, avec pour chacun leurs indications, une liste non exhaustive des spécialités existantes et les différentes galéniques ou voies d'administration sélectionnées (Soulsby 1965; Dams 1966; Levine 1973; Brion, Fontaine 1973a; Alles 1974a; Chaumard 1974; Cazenave 1975a). On remarquera que certains sont regroupés en sous-catégories avec d'autres molécules assimilables afin de faciliter l'étude de cette illustration.

Tableau I - Liste des arsénicaux employés pour le traitement des parasitoses internes en 1970

MOLÉCULES		INDICATIONS	SPÉCIALITÉS	GALÉNIQUES DISPONIBLES
Acide paraureido-benzarsonique		Histomonose aviaire	Non renseignées	Non renseignées
Acide arsénieux, aussi appelé anhydre arsénieux ou arsenic		Gale ovine	<i>Liqueur de Fowler</i>	Poudre
Arséniate de sodium, ou arséniate disodique		Vermifuge sans précision d'espèce	Non renseignées	Solution aqueuse
Arséniate d'étain		Cestodose des petits ruminants et du veau Téniasis et ascaridiose des porcs et des volailles	Non renseignées	Capsules Comprimés Gélules
Arséniate de plomb		Cestodose bovine	Non renseignées	(Voie orale)
Acétarsol		Nématodose larvaires équine	<i>Stovarsol ND</i>	Comprimés Poudre
Acétarsol sodique		Helminthoses et coccidiose aviaires Coccidiose, piroplasmose et dirofilariose canines	<i>Stovarsol sodique ND</i>	
Arsénobenzols	Arsphénamine, ou arsénamide	Dirofilariose canine	<i>Arsénobenzol ND</i> <i>Salvarsan ND</i> <i>Sanluol ND</i> <i>Tréparsénan ND</i>	Ampoules de poudre à diluer en solution injectable en intraveineuse
	Néoarsphénamine	Protozoaires dont dourine des équidés Habronémose équine	<i>Néosalvarsan ND</i> <i>Novarsénobenzol ND</i>	Ampoule de poudre à diluer en solution injectable
Dérivés d'acide arsénique	Acide arsénique	Non renseignées	<i>98-50-0 ND</i> <i>Pro-Gen ND</i> <i>Pro-Gen 90 ND</i> <i>Pro-Gen 227 ND</i> <i>Arsanilsaeure ND</i> <i>R-Sonic ND</i>	Non renseignées
	Carbarsonne, ou acide p-ureidobenzene arsonique	Balantidiose et amibiase porcines Histomonose aviaire Amibiase des carnivores	<i>Ameban ND</i> <i>Amebarsonne ND</i> <i>Amebavan ND</i> <i>Amibiarson ND</i> <i>Aminarson ND</i> <i>Arsambide ND</i> <i>Carb-O-Sep ND</i> <i>Fenarsonne ND</i> <i>Histocarb ND</i> <i>Kutan ND</i> <i>Leucarsonne ND</i> <i>Pentarsonne ND</i>	Voie orale
	Glycobiarsol	Amibiase des porcs et des carnivores	<i>Milibis ND</i>	Voie orale
	Thiocarbarsonne	Amibiase chronique des porcs et des carnivores	Non renseignées	Non renseignées
Dérivés d'acide phénylarsonique	Acide 3-nitro 4-hydroxyphénylarsonique	Coccidiose aviaire	<i>Nitrosal ND</i>	Non renseignées

Diphétarsonne, ou diphétarsol, brevet 4763 RP	Amibiase des porcs et des carnivores Trichomonose et histomonose aviaire	<i>Bémarsal ND</i>	Comprimés Poudre à diluer dans l'eau de boisson
Hydrochloride de dichlorophénarsine	Dirofilariose canine	<i>Filarsen ND</i>	Injectable en intraveineuse
Hydrochloride d'oxophénarsine	Dirofilariose canine	<i>Mepharsen ND</i>	Non renseignées
Melarsen	Trypanosomose génitale bovine	<i>Melarsen ND</i>	Injectable
Melarsoprol	Trypanosomose génitale bovine Dourine équine	<i>Arsobal ND</i> <i>Melarsoprol ND</i> <i>Mel B ND</i>	Injectable en intraveineuse
Nitarsonne, ou acide 4-nitrophénylarsonique	Histomonose aviaire	<i>Hep-a-Stat ND</i> <i>Histostat ND</i>	Poudre pour administration orale
Thiacétarsamide, ou arsénamide	Trichomonose génitale bovine Dirofilariose canine	<i>Filcide ND</i>	Injectable en intraveineuse
Thiacétarsamide sodium ou caparsolate de sodium	Dirofilariose canine	Non renseignées	Injectable en intraveineuse
Trisulfide d'arsenic	Cestodose des petits ruminants	Non renseignées	Voie orale
Tryparsamide	Trypanosomose bovine	<i>Glyphenarside ND</i> <i>Novatoxyl ND</i> <i>Tryparsone ND</i> <i>Tryponarsyl ND</i> <i>Trypothane ND</i>	Injectable
Roxarsonne	Coccidiose aviaire	<i>3-Nitro ND</i> <i>Aklomix-3 ND</i> <i>Novastat-3 ND</i> <i>Polystat ND</i> <i>Ren-O-Sal ND</i> <i>Ristat ND</i>	Voie orale

Parmi les spécialités mentionnées ci-dessus, il est à noter que certaines d'entre elles concernent en réalité des associations de molécules dont des arsénicaux. On citera notamment les associations contre la coccidiose aviaire comprenant la roxarsonne comme le *Novastat ND* avec du sulfanitran et de l'aklomid, ou le *Polystat ND* avec du sulfanitran, du butynorate et du dinsed (Levine 1973).

Enfin, certains de ces dérivés sont déjà identifiés dans les années 1970 comme des substances anabolisantes, dont l'emploi doit donc être prudent notamment sur les animaux destinés à la consommation humaine. C'est le cas en particulier de la roxarsonne et de l'acide arsénique et de ses dérivés (carbarsone, thiocarbarsone et glycoarsol).

Malgré la grande diversité de molécules citées parmi les arsénicaux, toutes ont été abandonnées après les années 1970 pour des raisons de toxicité, à la fois pour l'animal et pour le consommateur. Un seul dérivé d'arsenic, plus récent, reste employé en médecine vétérinaire de nos jours.

3.7. Benzimidazoles

Les benzimidazoles sont un groupe de molécules qui ont en commun un groupement d'atomes particulier, le noyau benzimidazole, issu de la fusion d'un cycle imidazole et d'un cycle benzène. Très

largement employés dès leur découverte dans les années 1960 à 1980, ils ont un spectre principalement centré sur les nématodes, avec quelques exceptions de trématodes et cestodes selon les molécules. Ils agissent par perturbation des cellules intestinales parasitaires en inhibant l'absorption du glucose par fixation sur la tubuline, une protéine structurale des microtubules qui intervient dans la nutrition du parasite. Les réserves de glycogène de ce dernier se vident donc rapidement, ce qui conduit à sa paralysie puis sa mort, non sans expulsion et destruction des œufs (Marchand 1966; Amalric 1976; Riviere, Papich 2018; Junquera 2021).

Le thiazolylbenzimidazole ou thiabendazole (Figure 1 et Figure 2) est l'un des produits les plus cités en 1970. Introduit en 1961 par les laboratoires Merck, Sharp and Dohme (MSD) et racheté ensuite par Merial, il est largement employé dans un grand nombre d'indication chez toutes les espèces domestiques. Il est efficace contre les parasites aux stades adultes et larvaires tardifs, et peut montrer un effet sur les stades larvaires précoces en augmentant les doses employées. De la même façon, certains nématodes comme *Nematodirus sp.* ou *Oxyuris sp.* nécessitent l'emploi d'une dose double (Bocquet 1970; Urquhart, Armour 1973). Elle est d'ailleurs décrite par Soulsby en 1965 comme la « molécule la plus prometteuse » pour le traitement des nématodoses digestives des ruminants (Soulsby 1965).

en fin de saison
2 sur 3 (au moins)
des animaux à l'herbe
sont infestés par des vers parasites (strongles)
Même s'ils ont l'air sain, ces vers les fatiguent, ils profitent mal.

déparasitez votre bétail
avec
Thibenzole[®]
(thiabendazole*)
vous y gagnerez

Les essais réalisés dans l'Aveyron, sur des ovins et des bovins, ont montré que le gain de poids et l'amélioration de l'état général des animaux traités, remboursent plusieurs fois le coût du traitement au thiabendazole.

Avec Thibenzole, vous aussi vous y gagnerez.
Documentation gratuite sur simple demande.

Thibenzole[®]
chez votre vétérinaire
* Produit Merck Sharp et Dohme

MSD

CERBAUD PIRELOT

Figure 1 - Publicité pour le Thibenzole ND (thiabendazole) commercialisé par MSD, publiée dans la revue Le Point Vétérinaire en 1973

traitez,
en une seule fois
avec
duofas^{*}
(thiabendazole & rfoxanide)

- strongyloses gastro-intestinales et
- fasciolose des ovins et bovins
- cestose des ovins

Lorsque vous soupçonnez l'existence de ces maladies parasitaires, ne prenez pas de risques:
Utilisez l'association de deux anthelminthiques ayant fait leurs preuves:
● le thiabendazole
● le rfoxanide

CONDITIONNEMENTS

bidon plastique contenant	permettant de traiter:		
	agneaux de 20 kg	moutons adultes	bovins de 200 kg
0,9 litre	150	60	10
2,25 litres	375	150	25
4,5 litres	750	300	50

MSD
MERCK
SHARP &
DOHME

Compagnie Chimique
Merck Sharp & Dohme
3, avenue Hoche
75008 PARIS. TEL. 755.97.22

* Merck (Suisse) S.A. & Co. Inc. Rahway, NJ 07065, USA.

MSD S.A.

Figure 2 - Publicité pour le Duofas ND (thiabendazole - rfoxanide) commercialisé par MSD, publiée dans la revue Le Point Vétérinaire en 1974

Le parabendazole (Figure 3), qui correspond au N-2 (5-butyl-benzimidazole) -carbamate de méthyl, revient aussi souvent dans la bibliographie. Découvert en 1967 dans les laboratoires Smith, French and Kline (SFK) aux Etats-Unis, il s'emploie chez toutes les espèces en poudre ou en suspension aqueuse

par voie orale, au besoin mélangé à l'alimentation, à la sonde, au pistolet drogueur ou à l'aide d'un lanceur de poudre. Il est lui aussi très efficace contre les stades larvaires tardifs et les adultes, et nécessite des doses augmentées pour obtenir un effet sur les stades larvaires précoces (Brion, Fontaine 1973a; Urquhart, Armour 1973; Puisse 1974; Amalric 1976a).

niverzol
Parbendazole (suspension)

Vurmix
Parbendazole (poudre)

l'anthelminthique du vétérinaire

L'anthelminthique majeur des strongles gastro-intestinaux et des ascaris

efficace à 100 %
Traitement préventif et curatif de :

STRONGYLOSES (Haemonchus, Oslertagia, Trichostrongylus, Cooperia, Nematodirus, Oesophagostomum, Bunostomum, Chabertia)
STRONGYLOIDOSE (Angitilule)
ASCARIDOSE (Parascaris)
TRICHUROSE (Trichostrongylus)
Chez les porcs, ovins et bovins.
Actif sur les formes adultes, les larves et les œufs.

commode d'emploi
(1 seul traitement)

suspension	poudre
niverzol 9 ou 30 bovins, porcins.	Vurmix bovins, porcins, ovins.
NIVERZOL 9 (suspension à 9 %) 3 ml par kg poids vif.	NIVERZOL 30 (suspension à 30 %) 1 ml par kg poids vif.
NIVERZOL 30 (suspension à 30 %) 1 ml par kg poids vif.	3 g par kg poids vif.

PROLIGO
Laboratoires PROLIGO
34 rue Jean de la Fontaine 76800 HOUILLLES Tél. 066.21.40

Figure 3 - Publicité pour le Niverzol ND et le Vurmix ND (parbendazole) commercialisés par Proligo, publiée dans la revue Le Point Vétérinaire en 1975

Les autres molécules de la famille employées dans le début des années 1970, à savoir l'oxibendazole des laboratoires Smith-Kline (rachetés par Pfizer puis Zoetis), le fenbendazole des laboratoires Hoechst (rachetés par Intervet puis MSD Animal Health), le mébendazole des laboratoires Janssen et le cambendazole (Figure 4) sont plus occasionnellement citées. On notera cependant que le cambendazole semble moins efficace que les autres substances de cette famille, ce qui est avec sa toxicité plus élevée une raison de son abandon au début des années 1980 (Junquera 2021).



Figure 4 - Publicité pour le Bonlam ND (cambendazole) commercialisé par MSD, publiée dans la revue Le Point Vétérinaire en 1975

Le Tableau II ci-après dresse la liste des benzimidazoles employés en 1970 dans le traitement des helminthoses chez les animaux domestiques, avec pour chacune des molécules l'ensemble des indications, les différentes spécialités et leurs galéniques qui lui sont associées (Soulsby 1965; Marchand 1966; Theodorides, Laderman, Pagano 1968; Basseporte 1969; Bocquet 1970; Delobel 1973; Brion, Fontaine 1973a; Urquhart, Armour 1973; Andrillon 1974; Puisset 1974; Cazenave 1975a; Marchand 1975a; 1975b; Amalric 1976a). Il est à noter toutefois qu'un grand nombre de molécules de cette famille ne sont pas mentionnées ci-dessous, car leur découverte ou leur commercialisation ne date que de la fin des années 1970 et du début des années 1980. Elles sont abordées dans la partie B.2.2.

Tableau II - Liste des benzimidazoles employés pour le traitement des parasitoses internes en 1970

MOLÉCULES	INDICATIONS	SPÉCIALITÉS	GALÉNIQUES
Cambendazole	Trichostrongylose bovine Nématodose équine	<i>Arcamoviben ND</i> <i>Bonlam ND</i>	Pâte orale
Fenbendazole	Nématodose toutes espèces	<i>Panacur ND</i>	Poudre Suspension aqueuse
Mébéndazole	Nématodose toutes espèces Cestodose à <i>Anoplocephala sp.</i> chez les équidés	<i>Ovitelmin ND</i> <i>Supaverm ND</i>	Granulés Pâte orale
Oxibendazole	Nématodose digestive des ruminants	<i>Loditac ND</i> <i>Neplon ND</i>	Non renseignées
Parbendazole	Nématodose digestive des ruminants Ascaridiose, strongyloïdose, œsophagostomose et trichurose porcines Nématodose digestive équine, canines et aviaires	<i>Helipan ND</i> <i>Niverzol ND</i> <i>Parbentec ND</i> <i>Pigomix ND</i> <i>Vurmix ND</i>	Poudre Suspension aqueuse
Thiabendazole	Nématodose digestive et respiratoire, et microcéliose des ruminants Trichinellose, ascaridiose, strongyloïdose et strongylose porcines Nématodose digestive des équidés et des carnivores Syngamose aviaire	<i>Coglazole ND</i> <i>Némapan ND</i> <i>Omnizole ND</i> <i>Thibenzole ND</i> <i>TBZ ND</i>	Aliment médicamenteux Comprimés Granulés Pâte Poudre Suspension aqueuse

La marge thérapeutique de ces molécules est globalement large, et atteint huit fois la dose thérapeutique, à l'exception notable du cambendazole moins bien toléré. Les premiers signes d'une intoxication sont des vomissements, notamment chez le chien, car les benzimidazoles se fixent sur les chémorécepteurs de la zone tigrée dans le système nerveux central et induisent donc un effet émétique. Des effets tératogènes sont aussi notés à haute dose, et il est recommandé de ne pas administrer ces molécules sur des femelles gestantes (Urquhart, Armour 1973; Amalric 1976). Cette sécurité d'emploi et leur efficacité font que la plupart de ces molécules sont encore utilisées à l'heure actuelle, à l'exception du cambendazole et du parbendazole.

Il est à noter que, suite à un emploi massif de ces molécules, des phénomènes de résistance sont recensés dès les années 1970 autour du monde, notamment chez *Hæmonchus contortus* en Australie et sur tout le continent américain, et qui impliquent la nécessité d'un emploi à triple dose pour obtenir un effet curatif suffisant (Urquhart, Armour 1973). Cette problématique majeure est évoquée dans la section III. de la partie 2.

3.8. Bunamidine

Le N, N dibutyl, hexyloxy-4, naphthamidine, autrement appelé bunamidine hydrochloride, est un dérivé du naphthalène apparu sur le marché des antiparasitaires vétérinaires en 1965 sous les noms déposés de *Scolaban ND* (Figure 5) ou *Buban ND* (Pellefigue 1970; Cazenave 1975a). Elle est employée dans la lutte contre les cestodes chez les carnivores et les équidés, et en particulier contre l'échinococcose canine contre laquelle elle présente une efficacité supérieure à 90% (Lauranceau

1969; Urquhart, Armour 1973). Il s'agit d'un solide blanc soluble dans l'eau, qui dans les préparations commerciales se présente sous forme de poudre ou de comprimés présentant une odeur forte qui peut entraîner une inappétence, notamment chez les chevaux (Amalric 1976a).

**contre le ténia
scolaban
se déchaîne**

comprimés ténicides pour chiens et chats

Licolat
6, RUE PICOT-75116 PARIS - TEL 7275336

Wellcome

Figure 5 - Publicité pour le Scoloban ND commercialisé par Licolat, publiée dans la revue Le Point Vétérinaire en 1974

3.9. Chlorure de butyle

Le chlorure de butyle ou N-butyl chloride, aussi appelé chlorobutane, est cité à partir des années 1940 pour le traitement des nématodes du colon des équidés, de la trichurose et des certaines cestodoses des carnivores, de la paramphistomose bovine (Soulsby 1965; Basseporte 1969; Pellefigue 1970; Brion, Fontaine 1973a). Présent dans les spécialité *NBC Wormer ND* ou *Sure Shot ND*, il est employé par voie orale après une période de jeun sous forme de solution diluée dans un laxatif comme l'huile de lin, ou bien par voie orale sous forme de gélules glutinisées en association avec le bromhydrate d'arécoline dans l'*Anthex ND* (Soulsby 1965; Pellefigue 1970).

3.10. Carbanilide

Le carbanilide, ou diphénylcarbamide, est une molécule peu utilisée en 1970, mentionnée dans la bibliographie à titre expérimental sans résultats véritablement satisfaisants. On la retrouve citée dans le traitement des coccidioses (Levine 1973), et pour la prise en charge de la piroplasmose équine sans résultats satisfaisants en termes de guérison parasitaire (Carbrey et al. 1971).

3.11. Chloroiodoquine

La chloroiodoquine, aussi appelée iodochlorhydroxyquin ou clioquinol, est issue de la médecine humaine, et en particulier du traitement de l'amibiase humaine. On la retrouve dans un grand nombre de spécialités, en particulier le *Vioform ND*. Chez l'animal, elle est utilisée dans le traitement des amibiases des carnivores et des porcins jusqu'en 1983, date à laquelle elle est définitivement retirée du marché du médicament pour cause de toxicité neurologique (Brion, Fontaine 1973a; Levine 1973).

3.12. Cyanacéthydrazide

Le cyanacéthydrazide, découvert en 1959, est présent dans un grand nombre de spécialités dont *Dictycide ND*, *Helmox ND*, *Astrongol ND*, *Stron-Tox ND* ou *Cyanoverbronx ND* (Plisson 1970; Brion, Fontaine 1973a). Il se présente sous forme de poudre blanche à recomposer pour un usage par voie orale en sondage naso-œsophagien ou par voie parentérale (sous-cutané, intramusculaire, intraveineux ou intratrachéal). Il est employé majoritairement dans le traitement des nématodes respiratoires chez toutes les espèces domestiques, avec une indication supplémentaire contre l'angiostrongylose des carnivores par voie intramusculaire ou intraveineuse en association avec la phénothiazine (Soulsby 1965; Plisson 1970; Brion, Fontaine 1973a; Andrillon 1974). Si elle est parfois citée pour son intérêt en tant que tonique dans le traitement de la bronchite vermineuse (Cazenave 1975a), cette propriété est à prendre avec prudence au vu de la toxicité franche et précoce de la molécule (Soulsby 1965). Elle n'est, dans tous les cas, plus utilisée de nos jours.

3.13. Dérivés chlorés du salicylanilide dits vermifuges

Les deux grandes indications des dérivés chlorés du salicylanilide sont le traitement des cestodoses des carnivores, des volailles et des ruminants et de la fasciolose des ruminants (Soulsby 1965; Dannonay 1968a; Urquhart, Armour 1973; Brion, Fontaine 1973a; Bonhomme 1974). Malgré leur appellation de vermifuges, ils ont en réalité une action ténicide. En effet, ils perturbent le métabolisme glucidique parasite en activant la glycolyse et en bloquant le cycle citrique, ce qui entraîne une augmentation du taux d'acide lactique et donc l'intoxication des parasites, associé à une disparition des mécanismes de défenses parasites contre les protéases intestinales de l'hôte (Pellefigue 1970). On peut dater leur découverte dans les années 1950 à 1970 (Junquera 2021).

Le N [2'-chloro 4'-nitrophényl] 5-chlorosalicylanilide, aussi connu sous les noms de Bayer 2353 ou niclosamide (Figure 6), est le principe actif de plusieurs spécialités dans les années 50 : *Yomesan ND*, *Mansonil ND*, *Taeniamide ND*, *Lintex ND*, *Devermin A ND*, *Phénarsal ND* (Pellefigue 1970; Brion, Fontaine 1973a). La molécule, qui forme des cristaux jaune pâle, se présente sous forme de poudre ou de comprimés pour une administration par voie orale. Elle est indiquée dans le traitement des

cestodoses des carnivores (*Taenia sp.*, *Dipylidium sp.*, *Mesocestoides sp.*, *Echinococcus sp.*, *Diphyllobothrium sp.*, *Spirometra sp.*) majoritairement mais aussi des bovins (*Moniezia sp.*) et des volailles (*Raillietina sp.*, *Davainea sp.*) (Soulsby 1965; Bayard 1969; Pellefigue 1970; Brion, Fontaine 1973a).

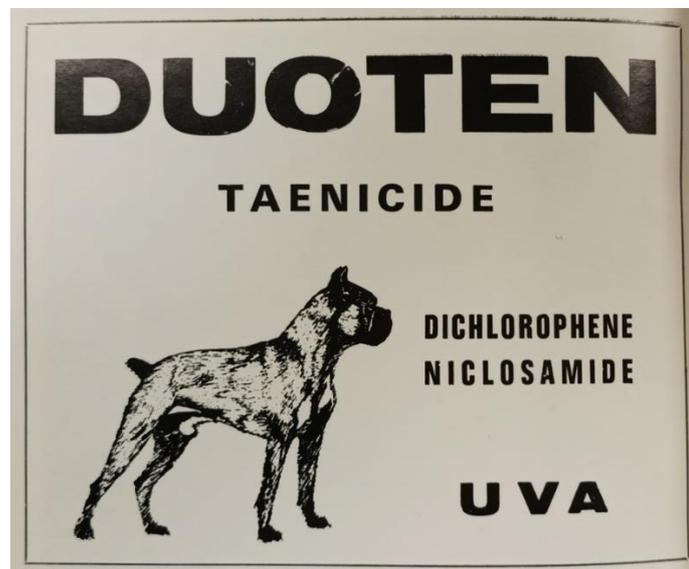


Figure 6 - Publicité pour le Duoten ND commercialisé par UVA, publiée dans la revue L'Animal de Compagnie en 1970

Le 3,3'-5,5'6 pentachloro 2,2'-dihydrobenzanilide ou oxyclozanide, découvert dans les années 1960, est commercialisé sous le nom de *Zanil ND* pour la première fois en 1979 et se présente sous la forme d'une suspension aqueuse à utiliser par voie orale (Patriat 1971a; Bonhomme 1974). Sa seule indication rapportée est le traitement de la fasciolose hépatique des bovins et des ovins (Patriat 1971a; Urquhart, Armour 1973; Brion, Fontaine 1973a; Bonhomme 1974). Des épisodes diarrhéiques sont fréquents après une administration à double dose du produit (Patriat 1971b).

Le 2,2'-dihydroxy 3,3'-dinitro 5,5' dichlorosalicylanilide ou ménichlopholan est le principe actif du *Bayer ME-3625 ND*, du *Bayer 9015-A ND* et du *Bilevon-R ND*, qui se présentent soit sous forme de poudre soit en comprimés pour une administration per os. Il est lui aussi indiqué pour traiter les fascioloses bovines et ovines, avec comme le précédent une marge thérapeutique inférieure à deux, ce qui nécessite une estimation précise du poids des animaux avant l'administration (Patriat 1971a; Brion, Fontaine 1973a; Bonhomme 1974).

Le 4'5-dibromosalicylanilide et le 3,4'5-tribromosalicylanilide sont deux composés présents en association dans certaines spécialités douvicides comme l'*Hilomid ND*, le *Mitényl ND* ou encore le *Diaphène ND*. On les utilise dans le traitement des fascioloses ovines et bovines par voie orale, avec une action notable sur les formes immatures de douves (Dannonay 1968a; Patriat 1971a; Brion, Fontaine 1973a).

Enfin, le rafoxanide, introduit en 1969 par MSD et que l'on retrouve dans le *Ranide ND* en suspension aqueuse, présente une particularité d'emploi par rapport aux autres membres de cette

famille, car il s'agit de la seule molécule possédant aussi une indication contre un nématode. En effet, on peut l'employer pour le traitement des fascioloses des ruminants, mais aussi contre *Hæmonchus* sp. (Brion, Fontaine 1973a; Urquhart, Armour 1973; Bonhomme 1974). Cette substance est interdite en 1995 (Ministère de la Santé et de la Sécurité sociale 1995).

A l'heure actuelle, seuls l'oxyclozanide et le niclosamide sont encore employés, comme nous l'aborderons dans la partie B.B.2.3.

3.14. Dérivés de la pyridine

Parmi les dérivés de la pyridine, on distingue deux sous-groupes ayant des activités distinctes. Le premier contient le clopidol et l'amprolium, qui présentent tous les deux une activité nettement anticoccidienne ; dans le second, on retrouve la méthyridine, dont le spectre est lui anthelminthique, axé principalement sur les nématodes.

Le chlorhydrate du chlorure de 1-(4-amino 2n-propyl 5-pyrimidinylméthyl) 2- picolinium ou mépyrium, plus connu sous le nom d'amprolium, est une poudre blanche soluble dans l'eau découverte dans les années 1960 et employée dans le traitement de la coccidiose chez un grand nombre d'espèces. Il s'agit d'un antagoniste de la thiamine, dite vitamine B1, ce qui lui permet indirectement de perturber le métabolisme des coccidies parasites (Robert 1970). Elle est disponible sous forme de poudre, de solution aqueuse buvable pour un usage par voie orale dans l'eau de boisson ou à l'aide d'un drench, ou de prémélange médicamenteux à incorporer à l'aliment dans l'*Amprol ND* ou l'*Amprolmix ND*. On la trouve aussi dans l'*Aries ND* ou l'*Amprol Plus ND* en association avec l'éthopabate (Brion, Fontaine 1973a; Levine 1973). Elle peut être employé chez les ruminants et les volailles, tant en prévention qu'en traitement sur une période de 14 à 19 jours (Levine 1973).

Le clopidol, aussi appelé clopindol ou métichlorpindol, est arrivé sur le marché des anticoccidiens en 1979 sous le nom de *Coyden ND*. C'est un additif alimentaire utilisé pour le traitement de la coccidiose chez les volailles principalement, mais aussi chez les léporidés et plus rarement les ovins (Brion, Fontaine 1973a; Levine 1973).

D'autre part, le 2-(bêta-méthoxyéthyl)-pyridine ou méthyridine est un dérivé de la pyridine ayant une action anthelminthique. Découvert en 1961 dans les laboratoires Roger Bellon et commercialisé sous le nom de *Promintic ND*, on le retrouve aussi dans le *Cogla ND* (Deltor 1969; Cazenave 1975a). C'est un liquide incolore mais odorant, que l'on peut diluer dans l'eau de boisson pour une administration par voie orale ou utiliser en injection sous-cutanée, intramusculaire ou intrapéritonéale selon les espèces et les indications. Parmi ces dernières, on citera les nématodoses digestives des ruminants et de la volaille, la bronchite vermineuse des ruminants, la thélaziose bovine, la paramphistomose des petits ruminants, la trichurose et l'ascaridiose chez les porcins et les carnivores et enfin l'œsophagostomose et la strongyloïdose porcines (Soulsby 1965; Deltor 1969; Urquhart, Armour 1973). Cependant, l'efficacité de la méthyridine est insuffisante, en particulier chez les volailles chez qui des problèmes majeurs de résistances sont rapportés (Soulsby 1965; Deltor 1969). Il est aussi à noter que la méthyridine est incompatible avec la carbamazine et les organophosphorés (Deltor 1969). Cependant, la marge thérapeutique étant inférieure à deux et le produit caustique causant douleur au site d'injection, vomissements et brûlures chimiques au niveau des muqueuses, sa fabrication est interrompue définitivement en 1971 (Pitois 1968; Letellier 1970; Brion, Fontaine 1973a).

3.15. Dérivés halogénés et nitrés de corps benzéniques

Les molécules appartenant à ce groupe ont une activité intéressante à la fois contre les protozoaires et les helminthes. Elles agissent par découplage des réactions de phosphorylation oxydative, ce qui induit la mort des parasites.

On citera d'abord le 2,6-diiodo 4-nitrophénol, qui se présente en solution injectable ou buvable dans le *Disophenol ND*. On l'utilise dans le traitement de certaines nématodoses des carnivores (*Ancylostoma sp.*, *Uncinaria sp.*, *Spirocerca sp.*) par voie injectable et de la syngamose des volailles par voie injectable ou orale mélangée à la ration (Soulsby 1965; Brion, Fontaine 1973a).

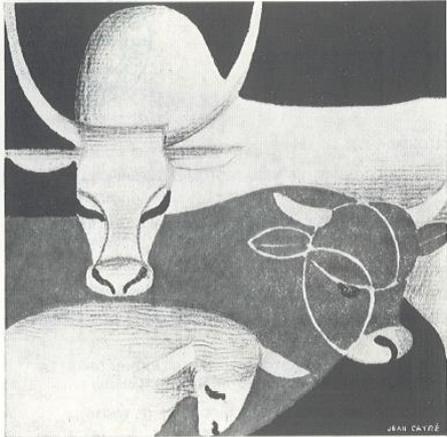
Le 2-chloro 4-nitrobenzamide contenu dans l'additif alimentaire *Aklomide ND* ou en association avec le sulfanitrane et la roxarsone dans le *Novastat-3 ND* est utilisé en prévention et en traitement de la coccidiose aviaire. Il présente un effet coccidiostatique (Brion, Fontaine 1973a; Levine 1973).

L'hexyl résorcinol fait aussi partie de ce groupe. C'est une molécule découverte dans les années 1930 et disponible dans un grand nombre de spécialités dont l'*Antascarine ND*, l'*Ascaricide ND*, l'*Oxana ND*, le *Worm-agen ND* et bien d'autres. Il est utilisé contre l'ancylostomose et le téniasis chez le chien, avec des résultats variables et des effets secondaires fréquents sous la forme de gastro-entérites modérées à sévères (Pitois 1968; Bayard 1969; Brion, Fontaine 1973a).

Le 1-bromo 2-naphtol, contenu dans le *Wormin ND* ou le *Disthemine ND*, est cité de manière anecdotique dans le traitement des nématodoses canines sans que son usage soit plus détaillé (Brion, Fontaine 1973a).

Le 3-iodo 4-hydroxy 5-nitrobenzonnitrile, communément appelé nitroxylin ou nitroxinil, est sans aucun doute la molécule la plus célèbre du groupe. Découvert dans les années 1960 dans les laboratoires de May & Baker (rachetés par la suite pour devenir les laboratoires Rhône-Poulenc puis Sanofi-Aventis Merial), on le retrouve dans le *Dovenix ND* (Figure 7) et le *Trodax ND* sous forme de solution injectable par voie sous-cutanée. Il est indiqué pour le traitement des nématodoses canines, et en particulier *Ancylostoma sp.*, et pour celui de la fasciolose des ruminants avec un effet supplémentaire sur *Hæmonchus sp.* (Basseporte 1969; Patriat 1971a; Brion, Fontaine 1973a; Urquhart, Armour 1973; Bonhomme 1974). Il s'agit de la seule molécule du groupe encore utilisée à l'heure actuelle dans le *Dovenix ND*, toujours disponible sur le marché vétérinaire.

DOVENIX
fasciolicide injectable
par voie sous-cutanée
destiné avant tout à combattre
la fasciolose des ruminants



Nitroxinil
16886 R.P.

DOVENIX possède

- une activité **très marquée et très régulière** sur les formes immatures et adultes de *F. hepatica* et *F. gigantica* ;
- une bonne tolérance générale et locale chez toutes les espèces, ce qui permet l'administration aux animaux de tous âges et à tous les stades de la gestation ;
- une facilité d'administration, aussi bien chez les ovins que chez les bovins, et une précision du dosage liées à sa forme injectable.

A côté de ces propriétés essentielles, DOVENIX exerce également une bonne activité anthelminthique contre certains nématodes parasites (*Haemonchus*, *Bunostomum*, *Cesophagostomum* spp., *Syngamus trachea*)

Indications :
 Fasciolose des ruminants (bovins, buffles, ovins et caprins)
 Haemoncose des ruminants
 Cesophagostomose et Bunostomose du zébu
 Syngamose des oiseaux.

Société Parisienne d'Expansion Chimique
SPECIA S.A. Capital 16.400.000 F
 R.C. PARIS B 562.071.878
 DEPARTEMENT VETERINAIRE
 16, RUE CLISSON
 75646 PARIS CEDEX 13.

GRAPHIS 7152

Figure 7 - Publicité 1 pour le Dovenix ND (nitroxinil) commercialisé par Specia, publiée dans la revue Le Point Vétérinaire en 1975

3.16. Dérivés thiazolés

On retrouve deux molécules principalement citées, dont la découverte peut être située dans les années 1950 : l' amino-nitro-thiazol et la nithiazide.

Le 2-amino 5-nitrothiazol, ou aminitrozol, est présent dans de nombreuses spécialités : *Enheptin ND*, *Enheptin-T ND*, *Enheptin-H ND*, *Enheptin-A ND*, *Histoveter ND*, *Dissamen ND*, *Enteramin ND*, *Histomon ND*, *Acinitrazol ND*, *Sol-Hep ND*, *Nox-Hep-100 ND*, *Amnizol ND*, *Histosep-S ND*, *Blackhep-S ND*, ou encore *Cyzine ND*. Ces différentes spécialités sont indiquées pour le traitement de l'histomonose et de la trichomonose aviaires (Levine 1973; Brion, Fontaine 1973a; Alles 1974a; Cazenave 1975a). Il existe différentes présentations adaptées à un usage industriel : solution aqueuse, poudre ou comprimé à diluer dans l'eau de boisson, premix à mélanger à l'aliment (Alles 1974a).

Néanmoins, un impact négatif non négligeable de cette dernière molécule sur le développement des jeunes volailles, en particulier sur les performances de reproduction, permet l'apparition rapide de la nithiazide sur le marché. On la retrouve notamment dans l'*Hepzide ND*, utilisé en premix à mélanger à l'aliment avec comme indications le traitement de l'histomonose et de l'hexamitiase aviaires (Levine 1973; Brion, Fontaine 1973a).

3.17. Diamidines

La découverte des premières diamidines date de la fin des années 1930 avec la pentamidine et la phénamidine en 1937, suivies par le diacétate de diminazène en 1955 puis l'amicarbalide au début des années 1960 (Ferriot 1974). Ces molécules agissent sur les protozoaires en bloquant la thymidine synthétase, ce qui inhibe la synthèse d'ADN parasitaire (Klouz 2012).

La plus ancienne de ces molécules semble être la pentamidine sous forme de mésylate de pentamidine, disponible dans la spécialité *Lomidine ND* à partir de 1943. Cette dernière est une solution injectable présentée en flacons ou en ampoules et destinée à un usage parentéral par voie intramusculaire ou intrapéritonéale chez le chien, intramusculaire ou intraveineuse chez les autres espèces (Brion, Fontaine 1973a; Cazenave 1975a). Son mode d'action est mal connu, mais il semble qu'elle empêche la multiplication des parasites en bloquant la thymidine synthétase, et donc la synthèse d'ADN parasitaire (Klouz 2012). Elle est employée contre la piroplasmose des carnivores, des équidés et des ruminants, la leishmaniose canine, la trypanosomose et l'anaplasmose bovines et la dourine chez les équidés tant en traitement qu'en prophylaxie, et semble efficace sur les stades parasitaires précoces (Levine 1973). Cependant, elle est relativement mal tolérée avec un effet hypoglycémiant marqué qui demande une surveillance rapprochée des animaux traités (Ferriot 1974).

La phénamidine est commercialisée sous forme d'iséthionate dans la *Pirvédine ND* en 1939 et disponible en France dès 1957, qui est aussi une solution injectable disponible en ampoule. Contrairement à la pentamidine, on l'utilise uniquement par voie sous-cutanée. Il s'agit d'une molécule efficace contre la piroplasmose canine, bovine, équine et porcine, mais qui semble n'offrir qu'une guérison clinique sans élimination parasitaire complète (Brion, Fontaine 1973a; Levine 1973; Ruff et al. 1973; Ferriot 1974). Les conséquences de son utilisation ne sont pas anodines, car elle provoque fréquemment des œdèmes locaux et des nécroses au site d'injection, des vomissements occasionnels et des gênes respiratoires (chez les équidés uniquement), et enfin de plus rares chocs graves induisant notamment une détresse respiratoire marquée justifiant l'administration usuelle d'antihistaminiques en parallèle de la phénamidine (Levine 1973; Ferriot 1974; Cazenave 1975a).

La stilbamidine, découverte par Bayer et enregistrée sous le numéro 2652 dans le début des années 1940, est utilisée principalement contre la babésiose bovine par voie sous-cutanée. Par similitude avec le traitement humain, elle est aussi employée contre la leishmaniose canine, sans résultats satisfaisants (Brion, Fontaine 1973a; Levine 1973).

Le diacétate de diminazène ou formamidine, découvert en 1955, est plus connu sous le nom de sa première spécialité, le *Berenil ND*. Aussi présent dans le *Ganaseg ND*, il est efficace contre la piroplasmose canine et bovine, mais est principalement employé dans le traitement de la trypanosomose chez toutes les espèces domestiques, dont la dourine des équidés. On l'utilise par voie parentérale en injection intramusculaire, et ce produit est mieux toléré que ses prédécesseurs (Fowler et al. 1972; Brion, Fontaine 1973a; Levine 1973; Ferriot 1974).

Enfin, l'amicarbalide fait son apparition en 1960 dans les spécialités *Firodia ND* et *Diampron ND*. Il s'agit d'une poudre à reconstituer pour former une solution injectable par voie intramusculaire ou sous-cutanée efficace contre les piroplasmoses équine et bovine en une ou deux administrations. Il s'agit d'ailleurs de la molécule de choix pour la babésiose bovine malgré sa tolérance moyenne (Brion, Fontaine 1973a; Levine 1973; Ferriot 1974).

Actuellement, aucune de ces molécules n'est encore utilisée, supplantées par l'imidocarbe dès 1980 pour le traitement de la piroplasmose chez toutes les espèces.

3.18. Diamphénétide

Le β , β bis (4-acétamidophényloxy) éthyl éther, connu sous le nom de diamphénétide, est une molécule intéressante pour le traitement de la fasciolose ovine et de la dicrocoeliose des ruminants, car elle a la particularité d'être particulièrement efficace sur les formes immatures, contrairement aux autres molécules employées couramment. De plus, il est efficace à des doses bien plus faibles que celles nécessaires avec les autres substances, ce qui lui confère un second avantage évident sur la concurrence (Marchand 1966; Urquhart, Armour 1973; Jolivet, Lafay, Nicolas 1974). On le retrouve dans le *Coriban ND* (Figure 8) et le *Coryphamin ND* (Brion, Fontaine 1973a). Cependant, malgré les avantages cités ici, le diamphénétide est retiré du marché du médicament vétérinaire français en 1995 (Ministère de la Santé et de la Sécurité sociale 1995).



Figure 8 - Publicité pour le Coriban ND (diamphénétide) commercialisé par Licofat, publiée dans la revue Le Point Vétérinaire en 1974

3.19. Hydroxyquinoléines

Un grand nombre de molécules dérivées de la quinoléine est disponible, avec un spectre restreint aux protozoaires digestifs, à l'exception du 5,7-diiodo 8-hydroxyquinoléine, indiqué pour la trichomonose génitale bovine. On la retrouve dans le *Decyliode ND* ou le *Direxiode ND* en comprimés, comprimés effervescents ou gel pour application locale (Brion, Fontaine 1973a). Le mode d'action de ces molécules est proche de celui de la quinine par fixation sur les nucléoprotéines parasitaires des formes schizontes, ce qui inhibe toute transcription ou réplication de l'ADN parasite et bloque donc la multiplication du parasite (Klouz 2012).

Historiquement, le premier dérivé actif rapporté est le chiniofon, dont les premières mentions datent de la fin des années 1930. Aussi appelé iodoquinoléine ou ferron, il est présent dans un très grand nombre de spécialités, tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire : *Yatren ND*, *Lorentin ND*, *Quiniophen ND*, *Zoaquin ND*, etc. On l'utilise en poudre pour administration orale dans le traitement de l'amibiase des carnivores et des porcins.

La molécule phare de la famille, découverte pour la première fois avant la seconde guerre mondiale dans des laboratoires allemands et brevetée en 1944 par le Comité de Coordination de la Recherche Malarienne aux Etats-Unis sous le numéro SN-7618, est la chloroquine (Coatney 1962). On utilise en médecine vétérinaire le sulfate de chloroquine dans la *Nivaquine ND* (Bayer 3377RP) sous forme de poudre ou de comprimés administrés per os contre les coccidioses des ruminants, des carnivores et des léporidés, et la giardiose et l'amibiase porcines et canines (Robert 1970; Brion, Fontaine 1973a; Levine 1973; Chaumard 1974). La durée des traitements varie selon les indications, entre 5 jours pour la giardiose et 3 semaines pour les formes hépatiques d'amibiase (Levine 1973). Elle existe aussi en solution à 10% injectable, que l'on emploie contre la coccidiose et l'anaplasmose bovine en intramusculaire (Cazenave 1975a). La chloroquine n'est en revanche pas efficace contre la piroplasmose (Fowler et al. 1972).

Il faut ensuite attendre 1967 pour la découverte du buquinolate, et le début des années 1970 pour celle du méthylbenzoate, employés conjointement dans le *Bonaid ND* et le *Statoquate ND* contre la coccidiose aviaire. Présentés sous forme d'additifs alimentaires, on les ajoute à la ration des volailles pendant 5 à 7 jours à hauteur de 0.002% de la ration (Brion, Fontaine 1973a; Levine 1973).

L'amquinolate ou amquinate, découvert juste après le buquinolate en 1968, est employé de façon similaire, mélangé à la ration, pour le traitement de la coccidiose aviaire (Levine 1973).

Enfin, le décoquinate est cité dès 1972 pour traiter la coccidiose chez les volailles et les léporidés. L'éthoxy 3-carbonyl 4-hydroxy 6-décloxy 7-éthoxy quinoléine agit directement sur *Eimeria sp.* en bloquant les premières formes parasitaires sporozoïte et trophozoïte et en inhibant leur transformation aux stades suivants. On l'emploie aussi sous forme d'additif alimentaire à 0.003% de la ration via la spécialité *Deccox ND* (Brion, Fontaine 1973a; Levine 1973; Franc 1975). Le décoquinate est la seule molécule de la famille encore utilisée à l'heure actuelle.

3.20. Imidazothiazoles

Les imidazothiazoles sont découverts en 1967 dans les laboratoires Janssen à Beerse en Belgique. Ils agissent en dénaturant les protéines parasitaires, ce qui libère du peroxyde d'hydrogène et des

disulfites qui viennent ensuite activer l'ATP (adénosine triphosphate) et inhiber la glycolyse anaérobie et donc paralyser les parasites (Letellier 1970).

La première substance utilisée est le tétramisole, qui correspond au mélange racémique à parts égales de la forme dextrogyre et lévogyre d'une même molécule, le 2,3,5,6- tétrahydro 6-phényl (2,1-b)-imidazothiazole. La forme dextrogyre est en réalité inactive, seule la forme lévogyre, baptisée lévamisole, possède une activité anthelmintique. De nombreuses spécialités utilisent ce mélange racémique : *Anthelvet ND*, *Némicide ND*, *Vadephen ND*, *Pluriver ND*, *Vésonil ND*, *Rigothelmintic ND*, *Stronmisol ND*, *Vermipan ND*, *Verminject ND*, *Ripercol ND*, *Aviverm ND*. On l'emploie par voie orale en comprimés ou par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse en solution huileuse. La voie intrapéritonéale est à proscrire chez le chien car elle cause des péritonites (Plisson 1970; Brion, Fontaine 1973a; Marchand 1975a). Le lévamisole, quant à lui, est présenté en plus des comprimés et de la solution injectable sous forme d'une solution buvable. Par voie parentérale, on préférera une administration intramusculaire (Brion, Fontaine 1973a; Andrillon 1974).

Le spectre de ces deux substances est donc identique et regroupe : les nématodes digestifs et respiratoires des ruminants et des équidés ; les strongles digestifs et respiratoires ainsi que les ascaris des porcs ; les ascaris, capillaires et *Heterakis sp.* des volailles ; les ascaris des carnivores ainsi que les ancylostomes et *Angiostrongylus sp.* chez le chien. Leur emploi est donc diversifié, et facilité par une marge thérapeutique large entre quatre à six fois la dose curative (Letellier 1970; Plisson 1970; Plessis 1971; Brion, Fontaine 1973a; Urquhart, Armour 1973; Andrillon 1974; Amalric 1976a).

3.21. Lincosamides

Les lincosamides sont une famille de molécules à usage antibactérien, aussi employées dans le traitement de certaines protozooses. La seule substance employée en médecine vétérinaire dans ce second usage est la lincomycine, découverte en 1965 et présente dans la *Lincofine ND*. On l'emploie dans le traitement de la toxoplasmose canine et porcine, et dans celui de la coccidiose bovine (Robert 1970; Brion, Fontaine 1973a; Levine 1973).

3.22. Macrolides

Les macrolides sont aussi des antibactériens employés en parallèle dans le traitement de certaines protozooses sanguines et digestives. Aucune des molécules citées ci-dessous n'est encore utilisée dans ces indications, toutes sont désormais réservées à un usage antibactérien.

L'érythromycine se présente sous forme de poudre, de dragées ou d'une solution injectable dans l'*Erythrofine ND* et la *Kiromycine ND*. On l'administre principalement per os chez les carnivores et les porcins pour traiter la toxoplasmose, la trypanosomose et l'amibiase sur des traitements longs de plusieurs semaines (Brion, Fontaine 1973a; Levine 1973).

La spiramycine, déposée par les laboratoires Bayer sous le numéro 5337 RP et que l'on retrouve dans le *Suanovil ND*, le *Spiravet ND* ou la *Rovamycine ND*, s'emploie par voie orale en poudre ou sous forme d'aliment médicamenteux, ou en injection sous-cutanée ou intramusculaire en solution aqueuse. Elle permet le traitement de la toxoplasmose chez les ovins et les carnivores, et de la coccidiose des carnivores (Vergnoux 1970; Brion, Fontaine 1973a; Chaumard 1974).

Enfin, l'amphotéricine B est employée contre la leishmaniose cutanée chez le chien mais aussi chez l'homme, dans des protocoles longs : trois administrations intraveineuses par semaine pendant 7 mois. On la retrouve dans un grand nombre de spécialités, la plupart d'entre elles étant des spécialités humaines employées en médecine vétérinaire et toutes n'étant pas adaptées aux particularités du traitement de la leishmaniose cutanée : *Ambisome ND*, *Fungizone ND*, *Abelcet ND*, *Halizon ND*, etc. (Brion, Fontaine 1973a; Levine 1973).

3.23. Nitroimidazoles

Le mode d'action du métronidazole sur les organismes unicellulaires reste inconnu, malgré le fait qu'il soit une molécule relativement ancienne puisque intégrée à la pharmacopée antiparasitaire dès 1959 sous le numéro de brevet 8823 RP. Il est la seule substance de cette famille employée en 1970, et on le propose dans un grand nombre d'indications de manière anecdotique. Il est cité notamment pour le traitement de l'amibiase et de la leishmaniose cutanée canines, de l'amibiase et de la giardiose porcines, ainsi que de la piroplasmose et de la trichomonose génitales bovines. Toutes ces indications sont gérées par un traitement par voie orale, sur une durée variant de trois à quinze jours. On peut trouver une quantité impressionnante de spécialités contenant du métronidazole, mais nous ne retiendrons ici que le *Flagyl ND*, commercialisé par la société Specia et le plus couramment employé (Dams 1966; Fowler et al. 1972; Brion, Fontaine 1973a; Levine 1973).

3.24. Nitrofuranes

Deux molécules d'intérêt dans le traitement des protozooses dans les années 1970 sont des dérivés du furane. Fortement liées aux protéines, ces molécules viennent perturber le système enzymatique de décarboxylation oxydative des microorganismes (bactéries et protozoaires), d'où un blocage du métabolisme glucidique et du cycle de Krebs, ce qui induit un effet coccidiostatique intéressant en thérapeutique (Levine 1973).

Le nitrofurane, encore appelé nitrofurane ou nitrofurazone, est disponible sur le marché du médicament depuis les années 1950. Présent seul dans la *Furacine ND* ou en association avec la furazolidone dans le *Bifuran ND* sous forme d'émulsion en base aqueuse, il est employé principalement pour la prévention et le traitement de la coccidiose aviaire, et est aussi théoriquement efficace dans la lutte contre la coccidiose bovine (Brion, Fontaine 1973a; Levine 1973; Cazenave 1975a). Néanmoins, sa toxicité est non négligeable, avec des premiers effets secondaires à partir de deux fois la dose thérapeutique chez les volailles, et une sensibilité encore plus marquée chez les bovins, qui pousse à l'abandon de ce produit dans ces espèces (Robert 1970; Levine 1973).

La furazolidone est plus récente, avec une découverte dans les années 1960, mais présente aussi un spectre plus large. En effet, la *Furaxone ND* ou le *Bifuran ND* sont employés en tant qu'aliment médicamenteux à 0.01-0.04% dans le traitement contre la coccidiose, l'histomonose, la trichomonose et l'hexamitose aviaires, et contre la giardiose porcine. Elle n'est à nouveau pas utilisée dans la coccidiose bovine pour des raisons de toxicité présente à faible dose. Pour la même raison, son usage est à proscrire chez les ansériformes, particulièrement sensibles (Robert 1970; Brion, Fontaine 1973a; Levine 1973). Chez les volailles autres, on observe des effets secondaires graves à dose thérapeutique :

à la suite de l'administration du produit, les oiseaux présentent un amaigrissement rapide, et parfois même des convulsions avec une mortalité non négligeable (Dams 1966).

On citera une dernière molécule de cette famille, l'acide 3,5 dinitrosalicylique 5-nitrofurfurylidène hydrazine ou nifursol, découvert dans les laboratoires Salsbury et employé en premix, moins connu pour son activité anticoccidienne que pour ses effets stimulateurs de croissance chez les volailles. (Alles 1974a).

Il s'agit donc là d'une famille que l'on peut qualifier de très toxique, dont l'emploi doit être raisonné malgré son efficacité, et qui est désormais interdite chez les animaux de production en Europe (Conseil de l'Union Européenne 1996).

3.25. Organochlorés

Les organochlorés correspondent à une grande famille de molécules antiparasitaires, principalement employées dans le traitement des ectoparasitoses (Kegler 2021), dont la découverte remonte pour les premières molécules au XIX^{ème} siècle. Ce sont des inhibiteurs des acétylcholinestérases dont la fixation est irréversible, qui agissent donc par un effet parasymphomimétique en paralysant les parasites (Junquera 2021).

Historiquement, le premier organochloré employé est le chloroforme ou trichlorométhane, appelé aussi par la suite fréon 20. Il est découvert en 1831 et employé pour la première fois en médecine humaine en 1847 par Sir James Young Simpson en tant qu'anesthésique. Son usage antiparasitaire est plus tardif et plus anecdotique, au vu des effets secondaires évidents liés à ses propriétés sédatives. En médecine vétérinaire, il est parfois employé en injections intratrachéales pour traiter des strongyloses et cystostomoses des équidés et la bronchite vermineuse des ruminants (Soulsby 1965; Brion, Fontaine 1973a; Cazenave 1975a). Il est interdit à l'usage chez les animaux de rente par le règlement européen du 26 juin 1990.

Les propriétés anthelminthiques du tétrachlorure de carbone, ou tétrachlorométhane, sont découvertes dans les années 1920, d'abord contre les nématodes puis en 1926 contre la fasciolose. Il existe alors sous forme de solution huileuse ou de capsules de gélatine pour une administration préférentiellement par voie orale (directe ou à l'aide d'un pistolet drogueur ou d'un drench) ou intramusculaire diluée dans de l'huile de paraffine, et éventuellement par voie intratrachéale ou sous-cutanée (Soulsby 1965; Patriat 1971a; Pia 1971a; Brion, Fontaine 1973a; Bonhomme 1974; Cazenave 1975a). Après une assimilation rapide et une circulation sanguine de la molécule, elle s'élimine par voie pulmonaire sans cycle entéro-hépatique pouvant rallonger la durée de demi-vie (Patriat 1971a). On l'utilise principalement chez les petits ruminants et équidés, avec un usage plus anecdotique chez les porcins et volailles à cause de la galénique inadaptée à l'élevage industriel et chez les bovins du fait d'une sensibilité plus importante de ces espèces. Leur emploi chez les carnivores est rare pour cause d'effets toxiques du tétrachlorure de carbone trop importants (Basseporte 1969; Letellier 1970; Brion, Fontaine 1973a). L'ensemble des indications et spécialités pour cette molécule se trouve regroupé dans le tableau Tableau III. Il est à noter que toute association au dichlorvos est à éviter (Pitois 1968).

L'hexachloroéthane est une molécule dont la découverte date de 1927, mais qui n'est arrivée en France sur le marché des antiparasitaires que vingt ans plus tard, en 1947 (Patriat 1971a). Employée contre les trématodes des ruminants, on en trouve de nombreuses formulations (suspension aqueuse, solution alcoolique ou huileuse, capsule, poudre) pour un usage par voie orale, parfois en

association avec un pansement digestif comme la bentonite, ou injectable en sous-cutané (Soulsby 1965; Dannonay 1968a; Patriat 1971a; Brion, Fontaine 1973a; Bonhomme 1974).

L'hexachlorocyclohexane ou HCH, plus communément connu sous le nom de lindane, est une molécule un peu à part parmi les organochlorés à usage anthelmintique, puisque qu'elle est principalement utilisée dans le traitement des parasitoses externes (tiques, gales, mouches, moustique, poux et varron). La spécialité *Hexabronchol ND*, disponible dès 1940, est néanmoins employée dans le traitement de la bronchite vermineuse des ruminants et de la syngamose aviaire en injections intratrachéales (Brion, Fontaine 1973a; Cazenave 1975a).

Le 2,2'-dihydroxy 5,5'-dichlorodiphényl méthane ou dichlorophène est ensuite découvert en 1946. C'est une poudre blanche peu soluble, cestodifuge chez les volailles et cestodicide chez les ovins, dont le pic d'action se produit entre 8 et 48h après l'administration (Lauranceau 1969). On l'emploie par voie orale en suspension aqueuse pouvant être présentée directement sous forme de bouteilles pour une administration par voie orale, mais aussi en poudre, en capsules ou en comprimés (Lauranceau 1969; Pellefigue 1970; Brion, Fontaine 1973a), et de très nombreuses spécialités sont disponibles sur le marché. S'il est considéré comme sécuritaire chez le chien avec une marge thérapeutique de dix, il est en revanche mal supporté chez le chat (Jolivet 1967). Il est à noter qu'il peut être employé avec le dichlorvos pour un effet synergique (Pitois 1968).

Parmi les fréons, qui appartiennent à la grande famille des organochlorés, on citera en particulier le fréon 112, nom donné au difluorotétrachloroéthane, introduit en 1955 par E.I. du Pont de Nemours et Cie, une entreprise américaine du Delaware (Paris 1967; Dannonay 1968a). C'est une solution buvable utilisée contre la fasciolose, qui peut être administrée au pistolet drogueur chez les ovins ou par sondage ruminal chez les bovins pour limiter les effets secondaires (Soulsby 1965; Dannonay 1968a; Brion, Fontaine 1973a). En effet, ces derniers sont plus sensibles aux fréons, et la dose thérapeutique est proche de la dose toxique (Soulsby 1965).

Le bis (2-hydroxy 3,5,6-trichlorophényl) méthane, plus connu sous le nom hexachlorophène, est une molécule dont la découverte peut être datée entre 1959 et 1964. Elle agit par contact direct, en lysant le tégument des parasites (Bonhomme 1974). On lui rapporte aussi des propriétés antiseptiques, doublées par sa formulation en solution alcoolique administrable par voie orale ou injectable en sous-cutané (Patriat 1971a). Elle est efficace pour le traitement des cestodoses des ruminants, des carnivores et des volailles, mais ne l'est pas sur la petite douve des ruminants, et présente un effet très partiel sur les paramphistomes avec une efficacité de 50% seulement (Soulsby 1965; Urquhart, Armour 1973). De plus, elle est à employer avec de grandes précautions chez les bovins car elle possède une marge thérapeutique très étroite comprise entre 1.25 et deux, et peut entraîner des lésions oculaires voire une cécité dans cette espèce (Soulsby 1965; Patriat 1971a; Bonhomme 1974).

Le dérivé chloré sulfure vermifuge correspond à l'ancien nom donné au thio-2'2-bis (dichloro-4,6-phénol), qui se présente pur sous forme de cristaux blancs non solubles dans l'eau (Pellefigue 1970). On l'emploie sous forme de poudre ou de suspension aqueuse contre les cestodoses des ruminants, équidés, volailles et carnivores et contre les trématodoses des ruminants, toujours par voie orale et de préférence après une mise à jeun. L'expulsion des parasites se fait environ 36 heures après administration du produit (Euzeby 1967; Bayard 1969; Lauranceau 1969; Amalric 1976a). Le *Bithionol ND* déclenche des diarrhées et une photosensibilisation à dose thérapeutique, ce qui a motivé son retrait du marché du médicament en 1967 (Patriat 1971a).

De la même façon, le nom de dérivé chloré sulfoxyde vermifuge correspond au 3,5-dichloro 2,2'-dihydroxydiphényl sulfoxyde, plus connu par le nom de sa première spécialité, le *Bitin-S ND*. Il se présente sous forme de poudre mouillable, de capsules ou de suspension aqueuse administrées par voie orale, et est employé dans le traitement des cestodoses et trématodoses des ruminants (Patriat 1971a; Brion, Fontaine 1973a; Bonhomme 1974; Marchand 1974).

Le tétrachlorure d'éthylène, ou tétrachloréthylène, est le principe actif du *Didakène ND*, qui se présente en capsules de gélatines, globules ou solution huileuse pour un usage par voie orale. Il est recommandé d'observer une période de jeun de douze heures avant l'administration du traitement, et de faire suivre ce dernier par un laxatif (Soulsby 1965). Théoriquement efficace contre les nématodes digestifs des porcins, des carnivores et des volailles, *Haemonchus sp.* chez les bovins, le téniasis félin et les trématodes du cloaque chez les volailles, il est rarement utilisé en élevage aviaire car les galéniques proposées ne sont pas adaptées au traitement à l'échelle industrielle (Soulsby 1965; Deltor 1969; Letellier 1970; Brion, Fontaine 1973a; Cazenave 1975a). A double dose, il présente aussi une efficacité contre les trichocéphales porcins et canins (Basseporte 1969). Cette molécule est l'une des plus sécuritaires de la famille des organochlorés, avec une marge thérapeutique évaluée entre 75 et 100 (Soulsby 1965; Pitois 1968; Plessis 1971). Il convient cependant, tout comme le tétrachlorure de carbone, de ne pas l'associer au dichlorvos sous peine de révéler la toxicité des deux molécules (Pitois 1968).

Enfin, l'hexachloroparaxylène, qui correspond au trichlorométhyl 1,4bis-benzène, est couramment appelé par le nom de sa spécialité *Hetol ND*. Cette dernière se présente sous forme d'une suspension aqueuse que l'on administre directement dans le rumen par un sondage ruminal pour le traitement de la fasciolose et de la dicrocoeliose chez les ruminants (Soulsby 1965; Brion, Fontaine 1973a; Bonhomme 1974).

Le tableau Tableau III ci-après regroupe, pour chacun des organochlorés d'intérêt anthelminthique abordés précédemment, l'ensemble des indications et des spécialités qui leur sont associées (Soulsby 1965; Jolivet 1967; Paris 1967; Dannonay 1968a; Basseporte 1969; Bayard 1969; Deltor 1969; Lauranceau 1969; Bocquet 1970; Pellefigue 1970; Patriat 1971a; Plessis 1971; Brion, Fontaine 1973a; Bonhomme 1974; Marchand 1974; Cazenave 1975a).

Tableau III - Liste des organochlorés employés pour le traitement des parasitoses internes en 1970

MOLÉCULES	INDICATIONS	SPÉCIALITÉS	GALÉNIQUES
Tétrachlorure de carbone = tétrachlorométhane	<ul style="list-style-type: none"> - Bronchite vermineuse, trichostrongylose et trématodoses des ruminants - Œstrose ovine - Nématodes digestifs équins et porcins - Syngamose et capillarirose aviaire - Trématodoses aviaires - Téniasis aviaire - Cestodoses félines 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Dicrolan ND</i> <i>Didakol ND</i> <i>Distomatex ND</i> <i>D2N ND</i> <i>Filicine ND</i> <i>Grovitan ND</i> <i>Petivitan ND</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Capsules de gélatine Solution huileuse injectable ou buvable

Hexachloroéthane	- Fasciolose, paramphistomose et dicrocœliose des ruminants	<i>Avlothane ND</i> <i>Distomol ND</i> <i>Minel ND</i>	Solution alcoolique Solution huileuse Suspension aqueuse Capsules Poudre
Hexachlorocyclohexane ou HCH, dit lindane	- Bronchite vermineuse des ruminants - Syngamose aviaire - Parasitoses externes	<i>Hexabronchol ND</i>	Solution injectable
Dichlorophène	- Monieziose et stilesiose ovines - Cestodose équines - Avitellinose aviaire - Cestodose des carnivores, moins actif sur <i>Dipylidium sp.</i> et <i>Echinococcus sp.</i> - Ancylostomose, uncinariose et ascaridiose canines	<i>Antiphène ND</i> <i>Canivermin ND</i> <i>Cuniphen ND</i> <i>Dicestal ND</i> <i>Diphentane 70 ND</i> <i>Plath-Lyse ND</i> <i>Préventol ND</i> <i>Taeniphène ND</i> <i>Vermiplex ND</i> (en association avec le toluène) <i>Vermithana ND</i>	Bouteilles de suspension buvable Capsules de gélatine Comprimés Poudre Suspension aqueuse
Difluorotétrachloroéthane, dit fréon 112	- Fasciolose des ruminants	<i>Arcton ND</i>	Solution buvable
Hexachlorophène	- Fasciolose et paramphistomose ovines et bovines - Cestodose ruminants, des volailles et des carnivores	<i>Coopaplène ND</i> <i>Fasciophène ND</i>	Solution alcoolique
Dérivé chloré sulfure vermifuge	- Fasciolose et dicrocœliose des ruminants - Cestodose des ruminants, des équidés et des volailles - Cestodose des carnivores sauf <i>Dipylidium sp.</i>	<i>Actamer ND</i> <i>Bithionol ND</i> <i>Destodouve ND</i>	Poudre Suspension aqueuse
Dérivé chloré sulfoxyde vermifuge	- Fasciolose et paramphistomose des ruminants - Cestodose des ruminants	<i>Bitin-S ND</i> <i>Disto-5 ND</i> <i>Néo-Distol ND</i>	Capsules Poudre mouillable Suspension aqueuse
Tétrachlorure d'éthylène, ou tétrachloréthylène	- Hæmonchose bovine - Nématodes digestifs des porcins, des volailles et des carnivores - Téniasis félin - Trématodes du cloaque des volailles	<i>Didakène ND</i>	Capsules de gélatine Globules Solution huileuse
Hexachloroparaxylène	- Fasciolose et dicrocœliose des ruminants	<i>Hetol ND</i>	Suspension aqueuse

3.26. Organophosphorés

Tout comme les organochlorés, il s'agit d'une famille dont l'usage est principalement centré sur les ectoparasites, avec un spectre large et un grand nombre de molécules employées (Kegler 2021). Ce sont des inhibiteurs des cholinestérases avec un effet parasymphaticomimétique découverts dans les

années 1940 à 1960. Ils se lient aux estérases dans les microsomes hépatiques pour former un complexe ester qui est hydrolysé par la suite, ce qui induit une accumulation exagérée d'acétylcholine dans le système nerveux parasitaire, donc une dépolarisation massive des fibres musculaires à l'origine de la paralysie. Ils inhibent aussi en parallèle d'autres enzymes parasites comme la chymotrypsine, la trypsine et la lipase. Toutes ces actions permettent aux organophosphorés d'obtenir leur pouvoir vermicide. Leur action est brève dans le temps car ils sont rapidement détruits par le foie sans transformations métaboliques (Pitois 1968; Urquhart, Armour 1973; Amalric 1976a; Junquera 2021). De par leur mode d'action, ils induisent des effets secondaires fréquents chez les animaux traités. Les premiers rapportés à dose thérapeutique et les plus fréquents sont des vomissements, une ataxie et une prostration temporaires, qui motivent chez certaines espèces, et notamment les bovins, une administration conjointe par voie veineuse lente d'atropine sulfate pour contrer les effets parasymphaticomimétiques (Soulsby 1965; Pitois 1968).

Le toluène est la plus ancienne molécule de cette famille à visée anthelminthique. Découvert à la fin des années 1940, il est présent dans un grand nombre de spécialités administrables aux équidés et aux carnivores domestiques, de préférence après une mise à jeun. Bien que qu'efficace contre les nématodoses digestives bovines en laboratoire, on ne l'emploie pas chez cette espèce sur le terrain. On l'associe souvent au dichlorophène, un organochloré, pour élargir son spectre et diminuer les doses administrées chez les carnivores, comme c'est le cas dans le *Tolucid ND* et le *Vermiplex ND* (Soulsby 1965; Pellefigue 1970; Brion, Fontaine 1973a; Cazenave 1975a).

Le trolène fait partie de la deuxième vague d'organophosphorés découverts dans les années 1950. Il nécessite des doses deux à trois fois plus hautes que les autres molécules de la famille pour le traitement des helminthoses. Il a aussi la particularité de pouvoir être employé en injection intraruminale contre les nématodoses sanguines des petits ruminants à *Eleaophora sp.* (Soulsby 1965; Brion, Fontaine 1973a).

Le 3-méthyl 1-pentyn-3-yl phtalate de sodium, connu sous le nom de phtalofyne, est le principe actif du *Whipcide ND*, commercialisé dans les années 1950. Chez les carnivores, on l'administre par voie orale sans effets secondaires rapportés à dose thérapeutique, ou en intraveineuse dans les cas les plus graves avec des manifestations fréquentes regroupant ataxie transitoire et abattement marqué (Soulsby 1965; Pitois 1968; Brion, Fontaine 1973a; Cazenave 1975a).

Le 2,2,2-trichloro 1-hydroxy-éthyl phosphonate ou trichlorophon, aussi appelé métrifonate ou chlorophos, est l'un des produits phares de la famille déposé par Bayer sous le numéro L13/59, sa spécialité la plus célèbre étant le *Neguvon ND*. Largement employé chez tous les mammifères domestiques, il est aussi le premier de ce groupe à être formulé en solution huileuse destinée à une administration en pour-on avec passage percutané. Grâce à cette facilité d'emploi, il est pendant longtemps le plus intéressant des organophosphorés pour le traitement des bovins, car il limite les manipulations. Cependant, les effets secondaires fréquents à doses thérapeutiques justifient son abandon progressif en faveur de nouvelles molécules aux marges thérapeutiques plus larges (Soulsby 1965; Brion, Fontaine 1973a; Urquhart, Armour 1973; Amalric 1976a).

Le numéro L21/199, aussi déposé par les laboratoires Bayer dans les années 50, correspond au thionophosphate de diéthyl et de 3-chloro 4-méthyl 7-hydroxy coumarinyle ou coumaphos. Il est présent notamment dans l'*Asuntol ND*. Très efficace contre les strongyloses des ruminants, il a aussi une toxicité plus marquée que les autres organophosphorés, pouvant conduire à une mortalité des

animaux les plus faibles à dose thérapeutique, d'où un abandon rapide de cette molécule (Soulsby 1965; Pitois 1968; Brion, Fontaine 1973a).

Le ruélène est le nom courant donné au 4-tétra-butyl 2,2-chlorophénylméthyl-méthyl phosphoramidate, déposé d'abord par Bayer sous le nom *Dowco 109 ND*. Après la découverte d'un de ses dérivés au spectre plus étroit, appelé ruélène C, Bayer dépose cette fois le *Dowco 132 ND*. On notera que son emploi chez les petits ruminants nécessite une dose 4 à 8 fois supérieure à celle utilisée pour traiter les bovins (Soulsby 1965; Pitois 1968; Brion, Fontaine 1973a; Cazenave 1975a).

On ne peut pas terminer cette deuxième vague d'organophosphorés sans aborder le dichlorvos (Figure 9), découvert simultanément dans les années 1950 par les laboratoires Ciba-Geigy, Bayer et Shell. Correspondant au phosphate de 0,0-diméthyle 0-1,2-dibromo 2,2-dichloroéthyle, on l'appelle aussi DDVP pour Diméthyl DichloroVinyl Phosphate. Il est proposé sur le marché vétérinaire sous une formulation peu courante : la substance est fixée à la surface de granulés ou paillettes de plastique, présentés dans un emballage étanche. Cette forme retard est administrée per os, avec des précautions nécessaires pour le manipulateur. En effet, le dichlorvos est particulièrement volatile, et l'ouverture du sachet étanche permet le relargage brutal d'une grande quantité de la substance sous forme de gaz, inhalés par le manipulateur. Ce caractère volatil est aussi à prendre en compte pour la conservation du produit : les emballages entamés et le refus ne doivent pas être réutilisés (Pitois 1968; Amalric 1976a). Les interactions avec d'autres substances anthelmintiques sont aussi à prendre en compte : si le DDVP agit en synergie avec le bromhydrate ou l'acétarsol d'arécoline et le dichlorophène, il ne doit pas être associé avec les tétrachlorures de carbone et d'éthylène ni avec le chlorure de butyle (Pitois 1968). Il reste cependant très intéressant car peu toxique (Plessis 1971).

votre chien a des vers...

et il ne peut pas
vous le dire



Il vous paraît peut-être aussi gai et aussi joueur que d'habitude et pourtant, comme tous les chiens, il a des vers. Trichures, Ankylostomes, Ascaris rongent sa santé et le rendent plus vulnérable à toutes les maladies du chien. Canogard, produit entièrement nouveau, vous permet aujourd'hui de le débarrasser en une seule fois et complètement de tous ces parasites intestinaux. CANOGARD, en gélules ou en sachets de granules, est le premier vermicide qui remplace à lui seul tous les vermifuges connus. Renseignez-vous auprès de votre vétérinaire. Quels que soient la race, la taille, l'âge de votre chien, il prescrira CANOGARD.

CANOGARD
Shell Santé Animale

Dans la gamme des produits Shell Santé Animale
vous trouverez également le collier insecticide SHELLGARD
qui protégera votre chien contre les puces et les tiques pendant 3 mois.

PUBLICIS AD 196 - C

Figure 9 - Publicité pour le Canogard ND commercialisé par Shell Santé Animale, publiée dans la revue L'Animal de Compagnie en 1970

Le fenchlorvos, aussi appelé chlorfenvinphos, est découvert au début des années 1960 dans les laboratoires Shell (rachetés par Fort Dodge puis Zoetis) et Ciba-Geigy (actuellement Novartis) (Junquera 2021). Ce phosphorothioate de 0,0-diméthyle 0-(2,4,5-trichlorophényle) est cité de manière anecdotique dans le traitement de l'hæmonchose des ruminants (Pitois 1968).

Le naphthalos, ou naphthalophos, appartient aussi à ces découvertes des années 1960. Présenté sous forme de poudre pour administration orale, c'est aussi une molécule peu employée (Brion 1970).

En revanche, le phosphate de 0,0-di(2-chloréthyl) 0-(3-chloro 4-méthyl coumarin-7-yle), appelé couramment haloxon, est la molécule la plus cotée de cette troisième vague avec un usage très large chez toutes les espèces. Il est d'ailleurs le seul organophosphoré avec une indication volailles. Cette utilisation massive s'explique notamment par la faible toxicité de la molécule, qui est la moins toxique de la famille avec une marge thérapeutique autour de 5, et par les faibles doses nécessaires pour le

traitement, ce qui la rend aussi plus économique à l'usage (Pitois 1968; Deltor 1969; Letellier 1970; Brion, Fontaine 1973a; Urquhart, Armour 1973).

Le tableau Tableau IV ci-dessous regroupe l'ensemble des organophosphorés employés dans le traitement des helminthoses dans les années 1970, avec pour chacun ses indications et les spécialités associées (Soulsby 1965; Pitois 1968; Deltor 1969; Letellier 1970; Pellefigue 1970; Plessis 1971; Brion, Fontaine 1973a; Urquhart, Armour 1973; Cazenave 1975a; Amalric 1976a).

Tableau IV - Liste des organophosphorés employés pour le traitement des parasitoses internes en 1970

MOLÉCULES	INDICATIONS	SPÉCIALITÉS	GALÉNIQUES
Coumaphos	Strongyloses des ruminants, à l'exception de <i>Nematodirus sp.</i> et <i>Bunostomum sp.</i> Trichurose porcine	<i>Asuntol ND</i> <i>Co-Ral ND</i> <i>Neguvon A ND</i>	Poudre
Dichlorvos	Strongylose, ascaridiose, oxyurose et œstrose équine Strongylose, ascaridiose, œsophagostomose, strongyloïdose et trichurose porcines Ascaridiose, ancylostomose et trichurose canines	<i>Atgard ND</i> <i>Bernilene ND</i> <i>Canogard ND</i> <i>Equigard ND</i> <i>Nuvan ND</i> <i>Vapona ND</i>	Gel oral Granulés Huile
Haloxon	Ascaridiose, oxyurose et strongylose équine Strongyloses des ruminants Ascaridiose porcine Capillarose et hétérakidose aviaires	<i>Anthéloxal ND</i> <i>Aviloxon ND</i> <i>Capilloxon ND</i> <i>Galloxon ND</i> <i>Loxon ND</i> <i>Strongloxon ND</i> <i>Triloxon ND</i> <i>Vetranal ND</i>	Pâte pour administration orale Poudre mouillable Prémélange médicamenteux
Fenchlorvos	Hæmonchose des ruminants	<i>Sapecron ND</i> <i>Steladone ND</i> <i>Supona ND</i>	Non renseignées
Naphtalophos, ou naphtalos	Strongyloses et œsophagostomose des ruminants	<i>Lintex ND</i> <i>Marétine ND</i>	Poudre
Phtalofyne	Trichurose porcine Nématodoses digestives des carnivores	<i>Whipcide ND</i>	Administration orale ou injection intraveineuse dans les cas graves
Ruéléne	Strongyloses, strongyloïdose et œsophagostomose des ruminants Varron	<i>Dow 109 ND</i>	Poudre Solution huileuse
Ruéléne C	Strongyloses et œsophagostomose des ruminants	<i>Dow 132 ND</i>	Poudre Solution huileuse
Toluène, ou méthylbenzène	Nématodoses digestives équine et canines	<i>Antisal 1A ND</i> <i>Dracyl ND</i> <i>MePh ND</i> <i>Methacide ND</i> <i>Otoline ND</i> <i>Tolucid ND</i> <i>Toluol ND</i> <i>Tolu-Sol ND</i> <i>Vermiplex ND</i>	Solution

Trichlorphon, aussi appelé métrifonate ou chlorophos	Strongyloses des ruminants Varron Nématodoses digestives équine et porcine Ascaridiose canine	<i>Dermofon ND</i> <i>Dipterex ND</i> <i>Dylox ND</i> <i>Dyrex ND</i> <i>Neguvon ND</i> <i>Varlute ND</i>	Poudre Solution aqueuse injectable Solution huileuse pour usage percutané
Trolène	Strongyloses des ruminants Nématodoses sanguines des petits ruminants Varron	<i>Dow ET-57 ND</i> <i>Etolene ND</i> <i>Ronnel ND</i> <i>Septigal 600 ND</i>	Poudre pour administration orale dans la ration ou en drenchage, ou injection intraruminale

Le fenchlorvos, l'haloxon et le ruélène sont tous les trois interdits d'usage chez les animaux de rente en 1995 (Ministère de la Santé et de la Sécurité sociale 1995).

3.27. Phénanthridines

Les phénanthridines sont une petite famille de molécules synthétisées pour la première fois en 1889 et très spécifiquement employées dans le traitement et la prophylaxie de la trypanosomose des équidés (autrement appelée dourine), des ruminants, mais aussi des camélidés, suidés et canidés plus rarement. La molécule la plus sécuritaire de la famille est le bromure d'éthidium ou homidium, dont la solution est employée en injection intramusculaire chez les bovins. Les autres dérivés de phénanthridinium entraînent des insuffisances hépatiques et des photosensibilisations chez les animaux traités. C'est le cas du prothidium (brevet RD2801), utilisé en intramusculaire en traitement ou en sous-cutané en prophylaxie, et du métamidium ou isométamidium, employé en intramusculaire profonde à la fois pour le traitement et la prophylaxie (Brion, Fontaine 1973a; Levine 1973).

3.28. Phénothiazine

La thiodiphénylamine ou phénothiazine est très largement utilisée contre les helminthes parasites des espèces domestiques, et contre la coccidiose bovine depuis 1938 (Robert 1970; Brion, Fontaine 1973a; Cazenave 1975a). Parmi ses indications contre les helminthes, on citera : les nématodoses digestives et respiratoires des ruminants en traitement comme en prophylaxie ; les strongyloses, l'ascaridiose et l'œsophagostomose porcine ; les strongyloses, l'ascaridiose et l'oxyurose équine ; l'oxyurose des léporidés ; les nématodoses digestives des volailles ; l'angiostrongylose, l'ascaridiose et la trichurose canines (Soulsby 1965; Letellier 1970; Plisson 1970; Brion, Fontaine 1973a; Urquhart, Armour 1973; Cazenave 1975a). Son efficacité est variable sur les nématodes des ruminants, avec une efficacité prouvée sur les formes adultes uniquement, tandis que l'action sur les oxyures ne se fait que sur les formes larvaires. On utilise la phénothiazine sous forme de poudre, de comprimés, de prémélange médicamenteux ou en suspension aqueuse pour des administrations par voie orale. La *Némathiazine ND*, le *Phénothian ND* ou la *Strongyline ND* sont des exemples de spécialités utilisées en médecine vétérinaire (Deltor 1969; Bocquet 1970; Brion, Fontaine 1973a)

Si le mode d'action de la phénothiazine n'est pas précisé, il est connu qu'elle agit notamment comme inhibiteur de ponte et du développement larvaire, et présente donc un intérêt non négligeable pour la gestion des pâtures. Cependant, la marge thérapeutique est floue avec un seuil toxique

grandement variable d'un animal à l'autre, surtout chez les bovins et les porcs. Un surdosage se traduit par des diarrhées, une photosensibilisation, et une mortalité parfois rapide (Soulsby 1965). Cette toxicité imprévisible, associée à la détection de résistances dès 1954, est une des raisons de l'abandon progressif de cette molécule à partir de 1960.

3.29. Pipérazine et dérivés

La découverte de la pipérazine remonte à 1890 dans les laboratoires de la société Shering, mais la mise en évidence de ses propriétés anthelmintiques n'est datée que de 1954 avec la commercialisation du *Biozine ND* et du *Freed ND* (Riviere, Papich 2018; Junquera 2021). Elle agit en altérant la perméabilité membranaire parasitaire après fixation sur les récepteurs myoneuronaux, ce qui entraîne une paralysie réversible des parasites, et donc une ponte massive et un décrochage de la paroi digestive de l'hôte. L'action de la pipérazine est donc vermifuge (Letellier 1970; Amalric 1976a).

Les sels et dérivés de pipérazine sont nombreux, et il serait tout aussi fastidieux qu'inutile à notre exposé d'étudier chacun d'entre eux dans le détail, car leurs indications et usages sont très similaires. Parmi eux, on citera notamment l'adipate et le citrate de pipérazine (*Canivermin ND*, *Tolucide ND*, *Deselmine ND*, *Bemarsal ND*), le dihydrochlorure de pipérazine (*Dowzène ND*), le dithiocarbamate de pipérazine (*Choisine ND*, *Polyver ND*), le phloroglucinate de pipérazine et de diéthylcarbamazine, encore appelé citrate de carbamazine (*Notézine ND*, *Banocide ND*, *Strongazine ND*, *Franozan ND*, *Lavimazine ND*, *Dictyomazine ND*, *Caricide ND*). Tous ces dérivés sont utilisés par voie orale sous forme de poudre, additif alimentaire, solution ou sirop buvable, ou par voie injectable. Les différentes formulations administrables per os permettent un usage adapté au fonctionnement de chaque élevage : distribution dans l'eau de boisson ou dans la ration, administration au drencheur ou injection intraruminale à des posologies variables d'une molécule à l'autre pour une indication similaire (Soulsby 1965; Jolivet 1967; Deltor 1969; Brion, Fontaine 1973a; Cazenave 1975a). Par exemple, quand on utilise l'adipate de pipérazine à 25-200 mg/kg chez le chien pour le traitement des nématodoses digestives, il est nécessaire d'employer des doses autour de 430 mg/kg pour la même indication dans la même espèce. Cependant, la marge thérapeutique de chaque de ces substances est large, ce qui permet un usage plus serein (Soulsby 1965). On notera malgré cela la présence d'une stop dose à 80 grammes pour l'emploi de l'adipate de pipérazine chez les équidés (Cazenave 1975a).

Les indications de la pipérazine sont nombreuses : ascaridioses chez toutes les espèces domestiques ; nématodoses des carnivores, en particulier les nématodes digestifs *Physaloptera sp.*, *Toxascaris sp.*, *Toxocara sp.*, *Uncinaria sp.* et *Ancylostoma sp.* et les microfilaires de *Dirofilaria sp.* ; œsophagostomose et strongyloïdose porcines ; œsophagostomose et nématodoses sanguines des petits ruminants ; nématodoses digestives bovines ; nématodoses digestives et oestrose équine, avec nécessité d'une dose double contre les oxyures ; nématodoses digestives des volailles, malgré une efficacité controversée envers *Heterakis sp.* et *Capillaria sp.* (Soulsby 1965; Jolivet 1967; Deltor 1969; Bocquet 1970; Brion, Fontaine 1973a; Hodebar 1973; Cazenave 1975a). La pipérazine peut être employée en association avec la phénothiazine pour permettre une diminution des doses et l'élargissement du spectre de la spécialité aux oxyures (Bocquet 1970). On notera en revanche que, malgré leur efficacité dans le traitement des nématodoses des carnivores, les dérivés de la pipérazine n'offrent aucune prévention contre le transfert vertical de *Toxocara sp.* (Soulsby 1965).

L'*Hetolin ND*, qui correspond au 4-méthylpipérazide de l'acide tri (4-chlorophényl) propionique et commercialisé par Boehringer Mannheim, est la seule spécialité ayant pour principe actif la pipérazine indiquée dans le traitement de la dicrocoélie bovine. Néanmoins, son usage a été interdit dans les années 1960 (Marchand 1966).

Actuellement, les dérivés de pipérazine sont encore utilisés sous forme de solutions buvables à destination des volailles, porcins et carnivores domestiques, et son particulièrement intéressants chez les jeunes carnivores polyparasités car elles permettent un effet vermifuge doux sans crainte d'intoxication secondaire à une lyse parasitaire intense.

3.30. Quinapyramine

La quinapyramine se dérive sous forme de chlorure, de méthylsulfate ou de prosalt ; c'est la forme méthylsulfate que l'on retrouve dans l'*Antrycide ND*. Elle est employée exclusivement dans le traitement de la trypanosomose chez les bovins, équidés, porcins et carnivores. C'est d'ailleurs la molécule de choix chez les équidés pour le traitement de la dourine, du surra et du mal de Calderas ; l'efficacité est variable chez les autres espèces. Dans tous les cas, on l'utilise en injection sous-cutanée en administration unique ou répétée une fois. Cette injection est douloureuse, et les effets secondaires fréquents : hypersialorrhée, sudation, tremblements. Des résistances sont rapportées dès 1973 (Brion, Fontaine 1973a; Levine 1973).

3.31. Sulfamides

Les sulfamides (Figure 10) représentent l'une des familles les plus larges que nous ayons pu aborder et dont la découverte remonte à 1935, avec une action à la fois antibactérienne et anticoccidienne. Comme précisé dans la notice du médicament *Amidurène ND* des laboratoires Biové, ce sont « des analogues structuraux de l'acide p-aminobenzoïque [qui] inhibent de manière compétitive la synthèse de l'acide dihydrofolique (acide folique) à partir de l'acide p-aminobenzoïque [et] bloquent ainsi les réactions nécessaires à la synthèse des purines, de la thymine et à l'initiation de la synthèse protéique au niveau des ribosomes » (Anses 2021). Elles agissent donc comme coccidiostatiques en bloquant notamment les formes schizontes et mérozoïtes (Levine 1973; Franc 1975).

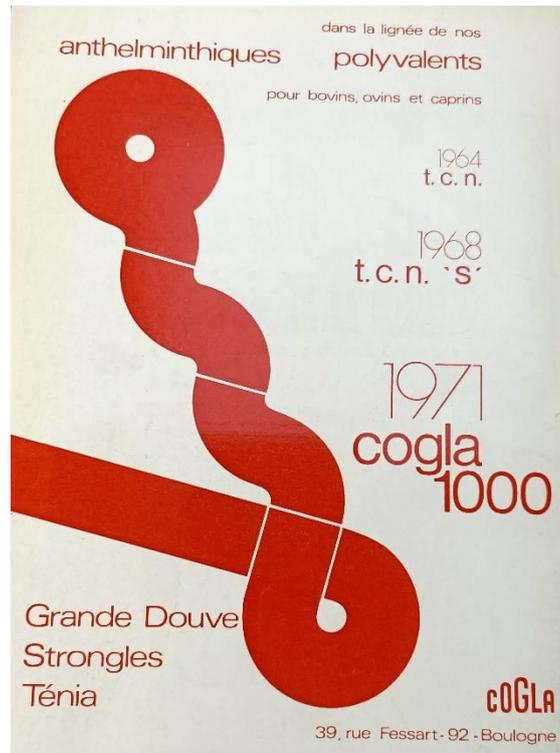


Figure 10 - Publicité pour le Cogla ND (sulfadiméthoxine), publiée dans la revue Le Point Vétérinaire en 1972

L'ampleur de cette famille exclue une revue exhaustive de chacune de molécules disponibles sur le marché vétérinaire pour l'indication coccidieuse. Afin de ne pas alourdir la lecture de ce travail, nous avons donc regroupé les principaux sulfamides cités en traitement et en prévention des coccidioses dans le Tableau V suivant, en tentant de préciser pour chacune les espèces cibles, les galéniques proposées et quelques noms de spécialités que l'on peut leur associer (Jolivet 1967; Robert 1970; Brion, Fontaine 1973a; Levine 1973; Cazenave 1975a; Franc 1975).

Tableau V - Liste non exhaustive des sulfamides employés pour le traitement des coccidioses en 1970

MOLÉCULES	INDICATIONS	SPÉCIALITÉS	GALÉNIQUES
Sulfadiazine, ou sulfapyrimidine	Coccidiose équine et aviaire	<i>Rajeunix ND</i> <i>Révilan ND</i> <i>Vigorel ND</i>	Poudre
Sulfadimérazine, aussi appelée sulfaméthazine ou sulfadimidine	Coccidiose bovine, équine, aviaire (dont les anatidés), lapine, féline et canine	<i>Tri-sulfalyte ND</i> <i>Vertolan ND</i>	Poudre Solution buvable
Sulfadiméthoxine	Coccidiose équine, aviaire et lapine	<i>Agribon ND</i> <i>Cogla ND</i> <i>Isamide ND</i> <i>Madribon ND</i> <i>Tébélan ND</i>	Solution buvable
Sulfaguanidine	Coccidiose bovine, ovine, caprine, porcine, aviaire et canine	<i>Ganidan ND</i>	Comprimés Poudre

Sulfamérazine, ou suloméline	Coccidiose bovine, équine, aviaire et canine	<i>Tri-sulfalyte ND</i>	Solution buvable
Sulfaquinoxaline	Coccidiose équine, aviaire et lapine	<i>Whitsyn-S ND</i>	Poudre à mélanger à la ration Sels de sodium à diluer dans l'eau de boisson Solution buvable
Succinyl-sulfathiazole, ou sulfasuccidine	Coccidiose bovine, équine, aviaire et lapine	<i>Formocibazol ND</i> <i>Tri-sulfalyte ND</i>	Pâte orale Poudre

3.32. Sulfones symétriques

Les sulfones sont une petite famille très spécifique et peu utilisée. On les emploie dans le traitement de la toxoplasmose des carnivores par voie orale ou injectable en intraveineuse ou en sous-cutané. Les deux molécules d'intérêt, la diamino-diphényl-sulfone et la diaphényl-sulfone, sont associées dans la spécialité *Coccid ND* (Vergnoux 1970; Brion, Fontaine 1973a)

3.33. Tétracyclines

Il s'agit à nouveau d'une famille de molécules à visée majoritairement antibactérienne, mais employées pour le traitement de certaines protozooses. Le mode d'action des tétracyclines sur les protozoaires est flou, mais il implique une inhibition de la traduction de la l'ARN (acide ribonucléique) en chaîne protéique par fixation sur la sous-unité 30S des ribosomes, d'où un arrêt du métabolisme du protozoaire et en particulier de ses mécanismes de défense, entraînant sa lyse par le système immunitaire de l'hôte.

La plus ancienne de ces molécules est la chlortétracycline, découverte en 1948, que l'on retrouve dans l'*Auréomycine ND*, le *Pulsaureo ND* ou la *Mexocine ND* sous forme de pommade, de solution aqueuse buvable ou injectable ou même en aérosols. Elle est citée dans le traitement par voie orale de la toxoplasmose des carnivores, de l'hexamitose aviaire et de l'amibiase chez les carnivores et les porcs. Bien que théoriquement efficace contre *Balantidium sp.* du porc, on ne traite pas ce protozoaire chez l'animal. Elle est aussi employée dans la theileriose bovine pour prévenir l'apparition des signes clinique durant la phase d'incubation, mais perd toute efficacité une fois la maladie déclenchée (Brion, Fontaine 1973a; Levine 1973).

L'oxytétracycline est présente notamment dans la *Terramycine ND* ou la *Terrafungine ND*. On la retrouve sous un grand nombre de forme : comprimés, dragées, poudre, solution aqueuse injectable, suspension huileuse, aérosols, pommade. Ses indications sont parfaitement identiques à celles de la chlortétracycline (Brion, Fontaine 1973a; Levine 1973).

La tétracycline possède quant à elle un spectre un peu différent. Si elle est aussi utilisée dans l'amibiase des carnivores et du porc par voie orale, on l'emploie par ailleurs contre la toxoplasmose chez toutes les espèces sensibles et l'anaplasmose bovine en injections intramusculaires et plus rarement la trichomonose génitale bovine par voie locale. Elle se trouve en poudre dans la *Sanclomycine ND*, l'*Hexacycline ND*, l'*Ambramycine ND* ou l'*Ibécycline ND*, en suspension huileuse dans

la *Tétramycine ND* ou l'*Imocycline ND* et sous forme de sels dans le *Réverin ND* (Dams 1966; Brion, Fontaine 1973a; Levine 1973; Cazenave 1975a).

3.34. Tétrahydropyrimidines

Les tétrahydropyrimidines sont des dérivés de la pyrimidine dont la découverte se situe dans les années 1960-1970. Ce sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, dont l'action parasymphicomimétique induit une paralysie flasque du corps, du scolex et des ventouses des helminthes qui se décrochent de la paroi digestive et sont ensuite éliminés grâce à l'accélération simultanée du transit digestif de l'hôte (Amalric 1976a; Junquera 2021). Certaines molécules de la famille sont aussi utilisées dans le traitement de certaines protozooses.

Le premier dérivé de la pyrimidine est découvert en 1966 dans les laboratoires de Pfizer à Sandwich dans le Kentucky (Urquhart, Armour 1973) : il s'agit du trans 1-méthyl 2-[2-(alpha thionyl vinyl)] tétrahydropyrimidine tartrate, appelé plus simplement tartrate de pyrantel. Il se présente sous forme d'une poudre soluble dans l'eau, à administrer par voie orale à la sonde ou avec l'alimentation, ou d'une solution aqueuse dans l'*Exhelm ND* (Figure 11), le *Strongid ND* ou le *Banminth ND*. Le pamoate de pyrantel, un dérivé proche, se trouve en granulés pour administration orale dans le *Bovhelm ND* (Bocquet 1970; Brion, Fontaine 1973a; Amalric 1976a). Malgré l'amertume du produit pur, il semble suffisamment appétent une fois mélangé à l'aliment ou à de l'avoine pour une administration facilitée (Bocquet 1970). Des précautions sont à prendre pour la conservation de la solution aqueuse reconstituée, car une réaction d'isomérisation se produit lors d'expositions prolongées à la lumière du soleil, inactivant la substance (Bocquet 1970; Plessis 1971). On emploie le pyrantel contre les nématodoses des petits ruminants et des veaux (à l'exception des stades précoces d'*Ostertagia sp.*), l'ascaridiose et les strongyloses des porcins et des équidés, l'oxyurose des équidés, et enfin l'ascaridiose et l'ancylostomose des carnivores (Plessis 1971; Brion, Fontaine 1973a; Delobel 1973; Urquhart, Armour 1973; Marchand 1975a)

vermifugez!...

Bovins
Exhelm*

Porcs
Exhelm*

Moutons
Exhelm*

ANTHELMINTHIQUE
spécifique
des strongles
gastro-intestinaux
et de l'ascaris

Exhelm*

pfizer Département Vétérinaire - 86, rue de Paris - 91400 ORSAY - Tél. : 907.78.29

CONCEPTION ET RÉALISATION: LE PRODUCTIONS - PARIS - 1^{er} - 1^{er} Avenue des Alpes - 75013 Paris - 01 47 33 10 00

Figure 11 - Publicité pour l'Exhelm ND (pyrantel) commercialisé par Pfizer, publiée dans la revue Le Point Vétérinaire en 1975

Le morantel est ensuite découvert dans les années 1970 dans les mêmes laboratoires Pfizer (Junquera 2021). Rapidement commercialisé sous les noms *Banminth II ND*, *Paratect ND*, *Rumatel ND*, *Nematel ND*, *Bovhelm ND*, *Gylox ND* ou encore *Verigan ND*, on le trouve sous forme de poudre pour administration orale ou de suspension aqueuse (Marchand 1975a; Amalric 1976a; Junquera 2021). Il est souvent associé au diéthylcarbazine pour élargir le spectre d'action à la bronchite vermineuse chez les ruminants (Urquhart, Armour 1973). Le tartrate de morantel seul est, pour sa part, efficace contre les nématodes digestives des ruminants et des équidés. Il est à noter que, contrairement au pyrantel qu'il va donc remplacer dans cette indication, il agit sur les stades les plus précoces d'*Ostertagia sp.* (Urquhart, Armour 1973). Outre son action contre l'ostertagiose des ruminants, sa marge thérapeutique large proche de 10 facilite aussi son emploi et explique son essor.

Parmi les tétrahydropyrimidines employées dans le traitement des protozooses, on citera d'abord deux molécules dont l'emploi ne se fait jamais seul mais en association avec des sulfamides. La première est la diavéridine, commercialisée en association avec la sulfadimérazine dans le *Darvisul ND*, une poudre pour administration orale avec pour indication les coccidioses des animaux de rente. Le

triméthoprime se retrouve pour sa part dans le *Duoprim ND* avec la même indication (Brion, Fontaine 1973a).

La nicarbazide, ou nicarbazine, est utilisée comme additif alimentaire pour le traitement des coccidioses aviaires majoritairement et bovines occasionnellement. Il est à noter qu'une toxicité à faible dose est rapportée chez cette dernière espèce, ce qui demande donc une certaine prudence dans son emploi (Robert 1970; Brion, Fontaine 1973a; Cazenave 1975a).

Enfin, la pyriméthamine, sous le brevet 4733 RP, peut s'employer seule contre *Plasmodium sp.* ou en association avec des sulfamides, qu'elle potentialise, dans le traitement des coccidioses des volailles, bovins et carnivores. On la retrouve dans le *Malocide ND*, le *Daraprim ND*, le *Whistyn-S ND* ou la *Cozurone ND* en sachets de poudre à administrer par voie orale (Robert 1970; Brion, Fontaine 1973a; Chaumard 1974).

3.35. Urées symétriques

Sont regroupées sous ce nom générique deux molécules dérivées de l'urée dont les spectres, très restreints, n'ont aucun point commun.

La première est la suramine sodique, qui correspond à l'urée trypanocide. On la retrouve sous forme de poudre permettant de reconstituer une solution injectable dans un grand nombre de spécialités : *Germanin ND*, *Naganol ND*, *Antrypol ND*, *Moranyl ND*, *Bayer 205 ND*, *Fourneau 309 ND* et d'autres. Elle est axée sur le traitement de la trypanosomose chez toutes les espèces par voie intraveineuse stricte (Brion, Fontaine 1973a; Levine 1973).

La seconde est le quinuronium, appelé urée piroplasmocide, mentionné dès 1935 et présent dans l'*Acaprin ND*, le *Piropasmin ND*, le *Babesan ND* ou encore la *Zothelone ND*. Comme son nom l'indique, on l'emploie pour le traitement des babésioses chez toutes les espèces sensibles. Son usage est strictement sous-cutané en deux à trois doses espacées de quelques heures pour limiter les effets secondaires fréquents qui se produisent par activation du système parasympathique : salivation, vasodilatation, diarrhées, hypotension, avec une mortalité possible surtout chez le chien qui semble plus sensible à cette molécule. Il est à noter que malgré ce traitement, des rechutes semblent possibles, ce qui indique une absence de guérison parasitaire totale (Callow, McGregor 1970; Brion, Fontaine 1973a; Levine 1973; Ferriot 1974).

3.36. Zoalène

Le dinitro-ortho-toluamide, plus connu sous les noms de DOT ou zoalène, est présent dans les aliments médicamenteux *Dinormix ND* et *Zoamix ND*. Ces derniers sont employés chez les volailles contre la coccidiose à un dosage de 0.0025-0.015% de la ration. Des signes neurologiques peuvent apparaître à partir de 4 à 10 fois la dose thérapeutique, ce qui demande une estimation suffisamment précise du poids des animaux à traiter (Brion, Fontaine 1973a; Levine 1973; Cazenave 1975a).

À l'âge de l'essor de pétrochimie, une grande variété de molécules est donc disponible en 1970 pour le traitement des parasitoses internes, issues à la fois du monde végétal, d'extraits minéraux ou de la pure synthèse. Cependant, leur fréquence d'usage est déjà variable, en lien en particulier avec la toxicité marquée de certaines substances.

B. Chronologie de l'arrivée des nouvelles molécules et familles de molécules jusqu'à aujourd'hui

Dès 1975 et jusqu'à 1990, un certain nombre de nouvelles substances fait son apparition sur le marché des antiparasitaires vétérinaire. Il s'agit soit de molécules nouvelles appartenant à des familles déjà connues, soit de nouvelles familles, qui viennent remplacer la grande majorité des traitements anciens désormais abandonnés.

1. Molécules et familles de molécules anciennes toujours employées en 2020

Un certain nombre de familles anciennes de molécules sont toujours employées actuellement, dans des spécialités différentes et avec une évolution dans les formes pharmaceutiques proposées. Elles sont entre autres regroupées dans l'Annexe 3.

Nous citerons en premier lieu l'antimoniote de méthylglucamine, ou antimoniote de méglumine, cité dans la partie A.3.5 portant sur les antimoniaux. Il s'agit du seul dérivé d'antimoine encore employé à l'heure actuelle, tous les autres ayant été abandonnés définitivement dans les années 1990 avec la refonte de la pharmacie vétérinaire que nous aborderons dans la partie I de cette première partie. L'unique spécialité disponible actuellement en France est le *Glucantime ND*, commercialisé pour la première fois en 1992, destiné au traitement de la leishmaniose canine par injections sous-cutanées (Fontaine, Cadoré 1995; Anses 2021).

Parmi les hydroquinoléines, seul le décoquinatate est employé actuellement dans des prémélanges médicamenteux à destination des bovins et des ovins sevrés, à savoir l'*Ucamix V ND* et le *Deccox ND* (Anses 2021).

Le lévamisole est toujours largement utilisé et présent dans un large éventail de spécialités grâce à la commercialisation de nombreux génériques. Il est disponible seul ou en association avec des salicylanilides comme le niclosamide ou l'oxyclozanide dans l'*Imena L ND* ou le *Teniverm ND*, ou encore avec un benzimidazole comme le triclabendazole sous le nom de *Parsifal ND*. Ces associations permettent d'élargir le spectre du lévamisole aux trématodes ou aux cestodes digestifs. De nouvelles galéniques sont disponibles sur le marché pour cette molécule et viennent s'ajouter aux comprimés, solutions buvables et injectables déjà disponibles afin de faciliter l'usage pour le manipulateur ou le stockage de la substance : pâte orale, capsules, poudre pour solution buvable, solution percutanée pour pour-on, dispositif intra-ruminal à libération continue (Soulsby 1965; Fontaine, Cadoré 1995; Junquera 2021; Anses 2021). Ces nouvelles formes pharmaceutiques seront abordées plus en détail dans la partie I.C.

Le nitroxinil fait partie de ces molécules isolées dont on a gardé l'usage. On le trouve dans le *Dovenix ND* utilisé par voie injectable chez certains ruminants (Anses 2021; Junquera 2021). On notera la nécessité d'un emploi prudent du nitroxinil qui, quoique très bien toléré à dose thérapeutique, présente une marge thérapeutique de quatre fois la dose curative avec des effets secondaires tels qu'une hyperthermie ou une polypnée, ces derniers pouvant être associés au mode d'action du nitroxinil sur l'hôte par découplage de la phosphorylation oxydative (Riviere, Papich 2018).

Les dérivés de pipérazine, nombreux et largement utilisés en 1970, voient leur usage décroître avec l'apparition de nouvelles molécules plus efficaces et plus faciles d'emploi. Néanmoins, elle est toujours présente sous forme de citrate dans quelques spécialités à destination des carnivores principalement et des oiseaux de compagnie en sirop, et en élevage industriel en solution buvable à diluer dans l'eau de boisson (Fontaine, Cadoré 1995; Riviere, Papich 2018; Anses 2021; Junquera 2021).

Enfin, les sulfamides sont encore largement employés dans le traitement des coccidioses des animaux de rente, en particulier en élevage industriel. Cependant, on observe une réduction très importante du nombre de molécules utilisées pour cette indication : seules la sulfadiméthoxine, la sulfadimidine et la sulfaquinoxaline possèdent aujourd'hui une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) contre les coccidies. C'est un processus de raffinerie qui a eu lieu au fil des ans, et en particulier ces dernières années avec la prise de conscience de l'antibiorésistance, menant à la sélection des trois substances les plus efficaces contre les protozoaires et conservant les autres sulfamides pour leur propriétés antibactériennes uniquement. On constate en revanche peu d'évolution dans la galénique pour cette famille ; l'administration se fait toujours par voie orale, la voie injectable étant destinée à une action antibactérienne pour les spécialités qui possèdent la double indication (Fontaine, Cadoré 1995; Anses 2021).

2. Découverte de nouvelles molécules au sein de familles anciennes

L'essor de la recherche dans le domaine de la pharmacopée antiparasitaire interne se poursuit dans la deuxième moitié des années 1970 et la décennie suivante, avec la découverte de nouvelles molécules apparentés aux familles anciennes.

2.1. Nitroimidazoles

Par ordre chronologique, nous citerons d'abord les nitroimidazoles. Si le métronidazole était déjà employé en 1970, ce n'était pas le cas du dimétridazole et du carnidazole. Ces deux molécules, pourtant connues depuis respectivement 1965 et le début des années 1970, n'ont pas vu leur propriétés anthelminthiques reconnues avant 1992, date de commercialisation de trois spécialités destinées au traitement de la trichomonose chez les pigeons. Deux grands types de formes pharmaceutiques sont disponibles selon le type d'animaux ciblé : solution buvable ou poudre à diluer dans l'eau de boisson pour l'élevage industriel, comprimés pour les carnivores et oiseaux de sport et loisir (Fontaine, Cadoré 1995; Anses 2021).

Le mode d'action de ces molécules sur les protozoaires est désormais partiellement élucidé. Les nitroimidazoles, une fois entrés dans la cellule, sont activés par réduction et produisent leur effet toxique par relargage de radicaux libres qui interagissent avec l'ADN parasitaire. Il est à noter que malgré leur commercialisation en France, les nitroimidazoles ont été retirés du marché américain par la FDA (Food and Drug Administration) pour les animaux de rente car suspectés d'être de potentiels mutagènes ou carcinogènes, en lien avec ce mode d'action particulier. (Riviere, Papich 2018).

2.2. Benzimidazoles

Les benzimidazoles sont encore largement utilisés de nos jours. Nous avons déjà évoqué le fenbendazole, le mébendazole, l'oxfendazole et l'oxibendazole, dont la découverte date du début des années 1970, ainsi que le mode d'action de cette famille dans la partie A.3.7. La deuxième moitié des années 1970 signe ensuite la découverte de l'albendazole dans les laboratoires Smith-Kline (rachetés ensuite par Pfizer puis par Zoetis) et du flubendazole dans les laboratoires Janssen, ainsi que des pro-benzimidazoles tels que le fébantel dans les laboratoires Bayer et le thiophanate dans les laboratoires May and Baker (actuellement Merial). Les années 1980 voient ensuite apparaître le triclabendazole des laboratoires Ciba-Geigy (rachetés par Novartis puis par Elanco), le ricobendazole, qui correspond à la forme sulfoxyde de l'albendazole, découvert par Robert Young, et le pro-benzimidazole nétohimin des laboratoires Schering-Plough (devenus Intervet puis MSD Animal Health). Cette succession rapide d'arrivée de nouvelles substances sur le marché est bien le signe du rythme frénétique de la recherche dans le domaine du médicament vétérinaire, et en particulier de l'intérêt fort de ce secteur pour le marché des antiparasitaires vétérinaires (Fontaine, Cadoré 1995; Riviere, Papich 2018; Anses 2021; Junquera 2021). On notera par ailleurs l'élargissement du spectre de la famille aux trématodes, avec une efficacité contre *Fasciola sp.* de l'albendazole et de son précurseur le nétohimin, ainsi que du triclabendazole.

Si les formes pharmaceutiques proposées en 1970 étaient déjà très variées et proposait un large choix de d'options pour une administration orale facilitée pour chaque espèce, deux grandes nouveautés voient le jour en 1993 puis en 2009. Il s'agit de la commercialisation du *Repidose Farmintic ND*, qui propose une innovation technologique majeure sous la forme de dispositifs intraruminaux à libération séquentielle, et de la *Cydectine Triclamox ND*, qui permet une administration en pour-on (Anses 2021). Nous détaillerons plus ces différentes galéniques dans la partie C, et leur répartition pour chacune des molécules de la famille dans l'Annexe 3.

2.3. Salicylanilides

On retrouve dans cette famille le niclosamide et l'oxyclozanide déjà abordés dans la section A.3.34 de cette partie ainsi qu'une nouvelle molécule, le closantel, dont la découverte peut aussi être datée à la fin des années 1970 par les laboratoires Janssen. Efficace contre les trématodes et les nématodes digestifs des ruminants, il est le seul produit de la famille à être disponible sous forme injectable en plus de formulations orales, soit seul comme dans le *Flukiver ND* soit associé à l'ivermectine dans le *Vermax ND*. Les autres salicylanilides peuvent aussi se présenter en association avec le pyrantel (*Ascatene ND*), le niclosamide (*Vermifuge Clément chats ND*), l'oxibendazole (*Vitaminthe ND*) ou plus souvent le lévamisole. Il est à noter que les molécules de cette famille, et en particulier le niclosamide,

présentent une meilleure efficacité lorsqu'elles sont administrées à des animaux à jeun (Riviere, Papich 2018).

2.4. Tétrahydropyrimidines

Seules des tétrahydropyrimidines présentant un spectre anthelminthique sont encore employées. L'usage de la diavéridine, de la nicarbazine et de la pyriméthamine est interrompu dans les années 1990 avec l'application du règlement européen 2377/90, abrogé par le règlement 37/2010 de la Commission Européenne (Commission européenne [sans date]). La commercialisation du morantel, autrefois disponible en France dans les spécialités *Paractect ND* ou *Rumatel ND*, est elle aussi interrompue ; ces spécialités restent commercialisées à l'étranger, notamment au Canada (Riviere, Papich 2018; Anses 2021; Junquera 2021).

Actuellement, on retrouve sur le marché français le pyrantel, précédemment cité, ainsi que l'oxantel. Ce dernier, introduit à la fin des années 1970, est commercialisé par Pfizer dans le *Dolpac ND* en association avec le pyrantel et le praziquantel. Il s'agit de la seule spécialité pour cette molécule, dont le spectre est réduit aux nématodes gastro-intestinaux des carnivores. Le pyrantel, quant à lui, est présent dans de nombreuses préparations, le plus souvent en association avec le praziquantel et avec le fébantel, un pro-benzimidazole. Toutes ces préparations sont réservées à un usage par voie orale (Anses 2021; Junquera 2021).

Le triméthoprime, mentionné précédemment, est désormais essentiellement utilisé en association avec les sulfamides pour potentialiser leur action antibactérienne, avec encore une indication contre les protozooses digestives pour certaines spécialités à destination des animaux de production en élevage industriel (volailles, léporidés, porcins) (Anses 2021).

2.5. Diamidines

Aucune des molécules précédemment évoquées parmi les diamidines n'est plus disponible sur le marché du médicament vétérinaire. Seul l'imidocarbe, introduit en 1980 par les laboratoires de MSD Animal Health, qui le commercialisent toujours sous le nom de *Carbesia ND*, est désormais employé dans le traitement de la babésiose et de l'anaplasmose chez les bovins et les chiens. On l'emploie aussi couramment chez les équidés grâce au principe de la cascade, que nous détaillerons dans la partie II.C.II.C.3, car il s'agit de la seule substance actuellement enregistrée dans la pharmacopée vétérinaire contre ces protozooses sanguines. Le mode d'action de l'imidocarbe, comme celui des autres molécules de la famille, est mal connu. Il semble bloquer la réplication de l'ADN parasite et interférer avec la synthèse de certaines protéines essentielles grâce à l'inhibition de certaines topoisomérases (Fontaine, Cadoré 1995; Riviere, Papich 2018; Anses 2021).

2.6. Arsénicaux

Enfin, les arsénicaux constituent la dernière famille ancienne encore employée aujourd'hui par l'intermédiaire d'une unique molécule, la mélsarsomine. Découverte tardivement en 1992, elle est commercialisée dès 1995 sous le nom d'*Immiticide ND* par les laboratoires Boehringer Ingelheim. On l'emploie par voie injectable en intramusculaire profonde après reconstitution pour traiter la dirofilariose clinique ou subclinique. Il s'agit à nouveau d'une molécule précieuse puisqu'elle est la

seule du marché permettant une action sur les macrofilaires. Cette indication particulière justifie aussi son emploi malgré des effets secondaires fréquents, allant d'une réaction inflammatoire locale à des troubles digestifs impliquant diarrhée, vomissements et hypersalivation (Fontaine, Cadoré 1995; Anses 2021; Junquera 2021).

3. Découverte de nouvelles familles de molécules

L'essor de la recherche dans le domaine des antiparasitaires vétérinaire se poursuit jusqu'au milieu des années 1980, avec la découverte de cinq nouvelles molécules ou familles d'antiparasitaires internes, employées encore aujourd'hui : les quinazolinones avec l'halofuginone, les sulfonamides avec la clorsulone, les isoquinolines avec le praziquantel et l'epsiprantel, les triazinones avec le toltrazuril et le diclazuril, et enfin le nitroscanate.

3.1. Quinazolinones

La découverte des quinazolinones à la fin des années 1970, représentées par l'halofuginone, représente une avancée significative dans le traitement des protozooses digestives des ruminants et en particulier de la cryptosporidiose, maladie courante chez les jeunes animaux en élevage bovin mais absente des indications des différentes molécules utilisées jusque-là. Le mode d'action précis de cette substance n'est pas encore élucidé, mais il est admis qu'elle bloque d'une part la croissance du protozoaire en agissant sur les stades parasitaires libres que sont les sporozoïtes et les mérozoïtes, et d'autre part empêche la formation de d'oocystes donc la contamination de nouveaux individus. Ses effets sont donc cryptosporidiostatiques (European Medicines Agency 2020; Anses 2021).

Commercialisée pour la première fois en 2009 par MSD Animal Health dans l'*Halocur ND*, deux génériques sont désormais disponibles sur le marché, tous employés par voie orale uniquement en solution buvable chez les bovins. Elle s'administre en une prise quotidienne répétée sur sept jours avec une durée de demi-vie de plus de plus de 30 heures, ce qui permet un effet continu sur cette durée. Il est recommandé de traiter les animaux après la prise alimentaire pour une meilleure absorption (Anses 2021).

3.2. Sulfonamides

Les sulfonamides sont elles aussi découvertes à la fin des années 1970, leur unique représentant sur le marché vétérinaire étant la clorsulone. Cette molécule est employée exclusivement pour le traitement de la fasciolose bovine en association avec l'ivermectine, afin d'élargir le spectre de cette dernière aux trématodes. Elle se présente sous forme injectable par voie sous-cutanée strictement dans une variété de spécialités génériques dérivées de l'*Ivomec D ND* de Boehringer Ingelheim.

Le mode d'action de cette substance est bien connu. Elle agit comme inhibiteur de plusieurs enzymes du système glycolytique dont les phosphoglycérate kinase et mutase, et bloque donc l'oxydation du glucose en acétate et en propionate, qui constituent les sources d'énergie premières

des douves. Rapidement absorbée par voie sanguine, la clorsulone offre une action douvicide rapide (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use 2008; Anses 2021).

3.3. Isoquinolines

Parmi les isoquinolines, seul le praziquantel est encore employé en France. L'epsiprantel, découvert dans les années 1980 par les laboratoires Pfizer, est abandonné rapidement au profit du praziquantel, désormais largement utilisé majoritairement chez les carnivores domestiques et les équidés dans le traitement des cestodoses digestives. On le retrouve aussi dans le *Cestocur ND*, seule spécialité de la famille à destination des ovins. On l'emploie très majoritairement par voie orale sous forme de comprimés sécables, pâtes ou gels oraux ou suspension buvable, avec l'exception notable de la formulation en spot-on destinée aux chats dans *Broadline ND* ou le *Profender ND*.

Le praziquantel agit par contact avec le parasite, en induisant de graves lésions tégumentaires par perturbations de la perméabilité membranaire, en particulier par relargage des stocks intracellulaires d'ions calcium et stimulation de leur entrée active dans le milieu intracellulaire. De ces lésions découlent ensuite des mouvements de contractions anarchiques déclenchant une paralysie spastique (Riviere, Papich 2018; Committee for Medicinal Products for Veterinary Use 1996a; Anses 2021).

3.4. Triazinones

La première molécule représentant cette famille sur le marché des antiparasitaires vétérinaires est le toltrazuril. Il est indiqué pour la prévention et le traitement de la coccidiose chez les chiens et tous les animaux de rente, à l'exception des caprins non cités dans les dossiers d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). Découvert au début des années 1980, on l'emploie par voie orale majoritairement, avec une exception ici aussi pour une formulation injectable chez les porcins.

Si le mode d'action biochimique précis du toltrazuril n'est pas encore élucidé, il est acquis qu'il agit sur les stades mérogonie et gamétogonie des coccidies par une série de phénomènes menant à leur destruction. Parmi ces derniers, on peut citer l'apparition d'anomalies périnucléaires qui perturbe la division de ces cellules et leur reproduction, et des transformations de l'appareil de Golgi et du réticulum endoplasmique conduisant à une lyse cellulaire. L'action du toltrazuril est donc bien coccidiocide (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use 1998; Anses 2021).

Le diclazuril est découvert peu de temps après, toujours au début des années 1980. Là encore, son spectre est centré sur les coccidioses des ruminants, que ce soit pour leur prévention ou leur traitement. Lui aussi n'est employé que par voie orale sous forme de solutions buvables. En ce qui concerne son mode d'action, il est bien moins connu que celui du toltrazuril. On sait cependant qu'il agit sur les formes sexuées en bloquant l'excrétion des oocystes pendant deux semaines environ, ce qui implique un arrêt du cycle parasitaire permettant un gain de temps suffisant pour que le jeune hôte dépasse le trou immunitaire et puisse éliminer les coccidies à l'aide de son propre système immunitaire (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use 1996b; Anses 2021).

3.5. Diphényloxydes

Le nitroscanate, anciennement appelé cantrodiphène, est découvert en 1981 ; c'est l'unique membre des diphényloxydes employé en médecine vétérinaire. Son emploi est très limité puisqu'il n'est présent que dans deux spécialités disponibles uniquement chez le chien par voie orale en comprimés pelliculés, afin de limiter les vomissements, fréquents lors de l'administration. En revanche, son spectre est large, incluant à la fois les principaux nématodes et cestodes rencontrés dans cette espèce.

Le mode d'action du nitroscanate contre la douve des ruminants est bien étudié, mais celui contre les helminthiases canines contre lesquelles il est employé actuellement est moins clair. Son effet helminthicide semble lié à une réduction de la disponibilité de l'ATP, première source d'énergie cellulaire parasitaire. Il est à noter que l'administration du nitroscanate doit se faire simultanément à la prise alimentaire afin de limiter les vomissements et de ralentir son passage dans les anses intestinales, ce qui permet d'augmenter le temps de contact avec les parasites ciblés et d'obtenir une efficacité quatre fois supérieure à une administration à jeun (Fontaine, Cadoré 1995; Beugnet, Halos, Guillot 2018; Anses 2021).

3.6. Lactones macrocycliques

La plus récente des familles antiparasitaires d'importance majeure est celle des lactones macrocycliques, qui bouleverse le marché des antiparasitaires vétérinaires par ses indications à la fois contre les parasites externes et internes. On les appelle donc aussi plus couramment endectocides pour désigner ce spectre d'action large. Elles sont issues de la fermentation de champignons du genre *Streptomyces sp.*, ou de la transformation de ces produits de fermentation. Leur action systémique, leur efficacité notable et leur très longue rémanence en font des produits révolutionnaires pour le traitement des parasitoses humaines et animales.

La première molécule de cette classe est l'ivermectine, découverte en 1981 dans les laboratoires Merck, Sharp and Dohme (MSD Animal Health, devenus Merial), et devenue depuis la molécule antiparasitaire la plus utilisée au monde à la fois chez les chevaux et les animaux de rente (Junquera 2021). Les années 1980 voient aussi l'apparition de l'abamectine, abandonnée depuis. La découverte des autres molécules de la famille se fait ensuite durant la décennie suivante jusqu'à la fin des années 1990 dans les laboratoires des groupes MSD Animal Health et Pfizer principalement.

On divise les lactones macrocycliques en deux groupes. Les avermectines, dont l'activité insecticide est plus marquée, regroupent la doramectine, l'éprinomectine, l'ivermectine, la sélamectine et anciennement l'abamectine. Les milbémycines, quant à elles plus axées sur les parasitoses internes, comprennent la milbémycine oxime et la moxidectine. L'ensemble des composés de ces deux groupes est actif contre les nématodes de manière équivalente, comme mis en évidence dans le Tableau VI ci-après.

Tableau VI - Indications des lactones macrocycliques contre les parasites internes (d'après FONTAINE et CADORE (Fontaine, Cadore 1995), RIVIERE et PAPICH (Riviere, Papich 2018) et l'index des RCP de l'Anses (Anses 2021))

ESPECES		MOLECULES	INDICATIONS	FORMES GALENIQUES
Animaux de rente	Ruminants Bovins, ovins, caprins	Doramectine Eprinomectine Ivermectine Moxidectine	Nématodes gastro-intestinaux, pulmonaires, oculaires et sous-cutanés Hypodermes Cestres Acarions de la gale Poux suceurs Ixodidés	Solutions injectables ou buvables Pour-on
	Porcins	Doramectine Ivermectine	Nématodes gastro-intestinaux, pulmonaires et rénaux Acarions Poux	Solution injectable Pour-on
Equidés		Ivermectine Moxidectine	Grands et petits strongles Strongylidés Spiruridés Ascaridés Oxyures Microfilaires d'onchocerques Gastérophiles Trichostrongles Dictyocaulus Habronèmes Cestres	Pâte ou gel oraux Comprimés à croquer
Animaux de compagnie Chiens, chats, furet		Eprinomectine Sélamectine Milbémycine oxime Moxidectine	Nématodes cardiaques, vasculaires, pulmonaires, cutanés et oculaires Spirocerques Capillaires Nématodes gastro-intestinaux Démodicie Gale sarcoptique Rhinites à <i>Pneumonyssoides sp.</i>	Spot-on Comprimés sécables Comprimés à croquer Solution injectable

On relève certaines spécificités dans l'emploi de ces molécules. D'abord, on constate que la milbémycine oxime n'est employée que chez les carnivores domestiques, et presque exclusivement pour son action anthelminthique. Seule la spécialité *Interceptor ND* fait aussi valoir ses propriétés acaricides avec une indication contre la démodécie, la gale sarcoptique et la rhinite à *Pneumonyssoides sp.* du chien. Ensuite, parmi les endectocides employés chez les animaux de rente, on notera la particularité de l'éprinomectine pour son absence de résidus dans le lait, qui en fait la seule molécule de cette classe autorisée chez les femelles en lactation (Riviere, Papich 2018; Anses 2021).

Les lactones macrocycliques sont principalement des agonistes des canaux chlore glutamate-dépendants, qui n'existent que chez les nématodes et les arthropodes. L'ouverture de ces canaux provoque une hyperpolarisation menant à la paralysie flasque du parasite. Il est possible que les endectocides interagissent également avec les canaux chlore GABA-dépendants, avec cependant une affinité beaucoup plus faible (Baynes 2018). Ces derniers existent dans le système nerveux central des

mammifères mais sont protégés de l'action des endectocides par les pompes d'efflux P-GP de la barrière hémato-encéphalique. Les endectocides ont par conséquent une très grande marge thérapeutique chez les mammifères (Beugnet, Halos, Guillot 2018; Riviere, Papich 2018).

Certains individus sont malgré tout sensibles aux endectocides, en particulier ceux dont les pompes P-GP sont défectueuses à cause d'une mutation du gène ABCB1 (anciennement appelé MDR1). Cette sensibilité peut aussi être due à une immaturité de la barrière hémato-encéphalique chez les jeunes animaux, ou bien être secondaire à des interactions médicamenteuses avec d'autres substrats des pompes P-GP comme le kétoconazole, le spinosad, l'émodepside ou encore la ciclosporine (Gupta 2018; Langston, Varela-Stokes 2019). À ce jour, la mutation du gène ABCB1 a été mise en évidence chez plus d'une dizaine de races de chiens, majoritairement des Colleys et des races apparentées. Une sensibilité a été rapportée dans les années 1980 chez certaines lignées de bovins Murray Grey en Australie (Seaman et al. 1987).

3.7. Amino-acétonitriles

Il s'agit là d'une petite famille, puisque la seule molécule d'intérêt en médecine vétérinaire est le monépanel, dont la découverte et la commercialisation datent du début des années 2000 par les laboratoires Novartis (actuellement Elanco). La seule spécialité disponible sur le marché est donc le Zolvix ND, disponible par voie orale en suspension buvable pour le traitement des nématodoses digestives ovines.

Cependant, cette spécificité de spectre et le caractère récent de cette molécule la rendent particulièrement intéressante au vu du développement des résistances aux autres anthelmintiques employés dans cette espèce, et plus particulièrement aux endectocides. En effet, le monépanel est le seul antiparasitaire dont le mode d'action implique la sous-unité Hco-MPTL-1 du récepteur nicotinique à l'acétylcholine spécifique des nématodes, ce qui lui confère donc une efficacité jusque sur les nématodes résistants aux autres familles (Anses 2021; Junquera 2021).

3.8. Depsipeptides

Enfin, les depsipeptides constituent la dernière découverte de la pharmacopée antiparasitaire interne vétérinaire au début des années 2000. De cette classe de molécules, seul l'émodepside est retenu pour lutter contre les nématodoses digestives des carnivores domestiques. On le retrouve dans deux spécialités distinctes : le Procox ND en association avec le toltrazuril, administrable par voie orale, pour une conjointe sur les nématodes et les coccidies canines ; ou le Profender ND associé au praziquantel en spot-on chez les chats ou en comprimés chez les chiens, pour un spectre couvrant à la fois les nématodes et les cestodes digestifs.

L'émodepside est un substrat de la glycoprotéine P, comme les lactones macrocycliques, qui interfère avec des récepteurs spécifiques de la famille de la sécrétine, appelés latrophilines, au niveau des jonctions neuromusculaires parasitaires. Cette interaction entraîne une paralysie des vers atteints et permet une action nématocide. On remarquera que ce mode d'action est similaire à celui des lactones macrocycliques, et il convient donc d'être prudent vis-à-vis de traitements simultanés pour éviter toute interaction non désirée (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use 2016; Beugnet, Halos, Guillot 2018; Anses 2021).

C. Galénique des antiparasitaires

Nous abordons dans cette partie les différentes formes pharmaceutiques disponibles pour les antiparasitaires internes entre 1970 et 2020.

1. Formes pharmaceutiques pour un usage par voie orale

La voie orale est le mode d'administration le plus ancien et le plus représenté pour les antiparasitaires internes, notamment car il permet une mise en contact directe des substances administrées avec les helminthes et protozoaires digestifs. Une large variété de formes pharmaceutiques est disponible pour un usage par voie orale, certaines désormais abandonnées au profit de nouvelles formulations plus faciles à administrer ou permettant une meilleure observance.

L'ensemble de ces formes pharmaceutiques administrables par voie orale permet un effet anthelmintique ou anti-protozoaire par concentration locale dans le tube digestif. Cet effet est renforcé pour certaines molécules comme le lévamisole, recyclé sous forme active grâce à un cycle entéro-hépatique après une absorption ruminale rapide, ce qui lui permet une plus grande rémanence locale. C'est aussi le cas des benzimidazoles qui, une fois dissous dans le fluide digestif grâce au passage dans le milieu acide de la caillette, sont massivement réabsorbés dans l'intestin grêle ou le côlon pour être réexcrétés dans les sécrétions biliaires (Hennessy 1997).

L'administration orale de certaines molécules comme le morantel ou le pyrantel, que nous verrons plus loin (partie XXX), peut néanmoins favoriser l'apparition de résistances. En effet, ces substances, une fois absorbées dans la circulation sanguine, sont transformées en métabolites inactifs au niveau hépatique et relarguées dans le tube digestif, ce qui induit une chute de la concentration en principe actif tout au long du tube digestif avec la possibilité d'arriver à des concentrations sublétales distalement. Ce processus est ainsi mis en cause dans le développement de résistances chez *Oesophagostomum sp.* chez le porc (Hennessy 1997).

1.1. Les liquides buvables

Les formulations buvables sont des liquides prêts à l'emploi, ne nécessitant ni dilution ni mise en suspension, contenant un ou plusieurs principes actifs. Il s'agit de la forme pharmaceutique la plus largement répandue pour les ruminants, aussi occasionnellement employée chez les carnivores domestiques en particulier chez les jeunes animaux. Elles sont indiquées pour le traitement des helminthiases et des protozooses digestives principalement, mais aussi contre les strongyloses pulmonaires grâce à une absorption sanguine des principes actifs (Junquera 2021)

Parmi ces liquides buvables, on retrouve différents types de formulations. D'une part, des suspensions en base aqueuse, dans lesquelles les particules contenant la substance active sont de grande taille, ce qui permet leur séparation par décantation notamment, et qui nécessitent donc une agitation avant emploi pour permettre une remise en suspension et une homogénéisation du produit. C'est le cas des présentations buvables de benzimidazoles notamment, très répandues pour le traitement des helminthiases des ruminants, anciennement appelées émulsions. On retrouve aussi quelques autres familles dont les molécules ne peuvent être parfaitement dissoutes ou qui sont

associées à d'autres substances non solubles (Tableau VII) (Brion, Fontaine 1973a; Sadeghipour 2018; Anses 2021).

D'autre part, les solutions buvables contiennent des particules de taille suffisamment petite pour permettre l'obtention d'un liquide homogène (Tableau VII). Si elles se présentent actuellement uniquement en base aqueuse, d'anciennes formulations impliquaient des solutions huileuses, alcooliques voire des essences végétales pures, comme c'était le cas pour respectivement les extraits de chénopode, l'hexachloroéthane ou l'essence de térébenthine. On peut les trouver mentionnées dans les anciens guide thérapeutique sous les noms d'alcoolatures, breuvages, extraits végétaux, huiles médicinales ou encore potions (Brion, Fontaine 1973a; Fontaine, Cadoré 1995; Sadeghipour 2018).

Enfin, on retrouve dans la pharmacopée vétérinaire un sirop à la pipérazine destiné aux carnivores domestiques et aux oiseaux d'agrément. Cette formulation est plus visqueuse que la solution avec une saveur sucrée obtenue par dissolution du principe actif dans du saccharose (Tableau VII) (Sadeghipour 2018).

On notera la particularité de deux spécialités disponibles actuellement sur le marché pour les ruminants, porcins, volailles et lapins qui se présentent sous forme de solutions utilisables à la fois par voie orale et par voie injectable. Elles contiennent du lévamisole pour une action anthelminthique, ou un sulfamide pour un spectre axé sur la coccidiose digestive (Tableau VII) (Anses 2021).

Tableau VII – Formes pharmaceutiques buvables et molécules employées en 2020 (d'après l'index des médicaments vétérinaires (Anses 2021))

FORMULATION BUVALE	MOLÉCULES	ESPÈCES
Suspension	Benzimidazoles Lévamisole Praziquantel Salicylanilides Oxantel Triazinones	Bovins, ovins
	Emodepside	Chiens, chats
Solution	Monépantel Lévamisole Moxidectine Pipérazine Diméridazole Halofuginone	Bovins, ovins
Sirop	Pipérazine	Chiens, chats, oiseaux de cage et de volière
Solution buvable et injectable	Lévamisole Sulfadimidine	Ruminants, porcins, volailles, lapins

Leur administration nécessite une manipulation individuelle de chaque animal à traiter. Après une estimation aussi précise que possible du poids, les liquides sont à verser en arrière du torus lingual à l'aide d'un pistolet drogueur chez les ruminants ou d'une seringue graduée adaptée chez les carnivores et oiseaux (Figure 12). La position du pistolet drogueur est importante chez les ruminants car une administration directement sur la langue entraînerait l'ouverture réflexe de la gouttière œsophagienne et le passage de la substance directement dans la caillette quand elle nécessite une

première activation dans le rumen. Les anciennes formulations qui nécessitaient un sondage naso-œsophagien ou ruminal sont désormais abandonnées aujourd’hui pour des raisons de praticité d’emploi et de gain de temps pour le manipulateur (Junquera 2021).

**Vous connaissez*
le Thibenzole
dans la lutte contre
les strongyloses
gastro-intestinales
des bovins, ovins
et équins**

Connaissez-vous ses autres indications ?

ici se branche directement
le pistolet-doseur MSD
pour ovins

- petites douves des ovins et caprins.
- syngamose du faisan

lance-poudre pour
pistolet-doseur
pour ovins

seringue-doseuse pour bovins

connaissiez-vous le matériel de drogage ?

Thibenzole se présente en :
liquide prêt à l'emploi (bidons de 5 l et 1 l)
poudre dispersible (boîtes de 1 kg et sachets de 20 g)
pellets (boîte de 2,5 kg)

Thibenzole est un produit distribué et fabriqué par
la Compagnie Chimique Merck Sharp et Dohme
146 Bd de Grenelle - Paris 15*

* marque déposée Merck and Co. Inc. Rahway, N.J., USA.

Figure 12 - Publicité pour le Thibenzole ND commercialisé par MSD et son pistolet drogueur, publiée dans la revue L'Action Vétérinaire en 1972

1.2. Les pâtes et gels oraux

Les pâtes et gels oraux vétérinaires sont principalement destinés aux équidés, bien que quelques spécialités en pâte (Figure 13) viennent élargir la gamme des antiparasitaires internes chez les carnivores. Alors qu’on retrouve un large choix thérapeutique avec des benzimidazoles, du lévamisole, du praziquantel, du niclosamide, de l’oxantel ou de l’ivermectine seuls ou en association dans les

formulations en pâte, seules des benzimidazoles associés ou non au praziquantel sont disponibles dans les gels oraux (Anses 2021).



Figure 13 - Publicité pour la nouvelle formulation en pâte consistante de spécialités commercialisées par MSD, publiée dans la revue Le Point Vétérinaire en 1975

Ce sont des formulations semi-solides comme certains produits topiques, translucides en base aqueuse pour les gels ou plus épaisses et associées à du saccharose pour les pâtes. On les retrouve commercialisés sous formes de seringues préchargées graduées en fonction du poids de l'animal à traiter et administrables directement dans la gueule. Une fois débouchonnée et le disque frein réglé sur le poids de l'animal, l'extrémité percée de la seringue est introduite dans le coin des lèvres à 45 degrés en direction du fond de bouche pour y appliquer la dose souhaitée. Suivant la taille de la seringue et le poids des animaux, il est possible d'utiliser la seringue pour une ou plusieurs administrations. Pour une efficacité optimale et éviter l'apparition de résistances, il est nécessaire de vérifier que l'animal avale bien l'intégralité de la dose administrée, notamment en maintenant sa tête levée pendant quelques secondes après traitement pour vérifier la présence de la déglutition (Junquera 2021).

1.3. Les formulations solides

Déjà largement employées en 1970, les formes pharmaceutiques solides se sont enrichies avec le temps et l'effort fourni par les laboratoires pour fournir des solutions innovantes favorisant la facilité d'emploi. Sous cette appellation vague, on retrouve les comprimés, les capsules, les gélules, les tablettes et les granulés.

1.3.1. Les comprimés

Les comprimés sont la principale présentation solide des antiparasitaires administrables par voie orale avec les liquides buvables. Ils sont constitués de poudre de principe actif comprimée pour en faire un produit solide, plus ou moins friable, destiné à être avalé. Dans la bibliographie, on les trouve aussi sous les appellations « pilule » ou « dragée ». Les comprimés peuvent être sécables : dans ce cas, ils possèdent une ou plusieurs barres de sécabilité sur une ou deux faces, permettant de les casser en deux ou quatre parties égales et d'ajuster au mieux la dose administrée au poids de l'animal. Enfin, certains comprimés sont pelliculés ou enrobés, c'est-à-dire recouverts d'une couche fine protectrice sans valeur thérapeutique directe mais plutôt destinée soit à dissimuler l'amertume du produit, soit à protéger la substance de la dissolution jusqu'à l'organe visé par la spécialité pour des questions d'efficacité ou de toxicité, comme c'est le cas pour le nitroscanate (Brion, Fontaine 1973a; Fontaine, Cadore 1995; Anses 2021).

Les comprimés sont très largement utilisés chez les carnivores domestiques et occasionnellement chez les oiseaux d'agrément (Annexe 3), mais ne font pas partie de la pharmacopée antiparasitaire des animaux de rente ni des équidés, à l'exception notable de la spécialité *Eraquell ND*, disponible en comprimés à croquer jusqu'en 2018 avant son arrêt de commercialisation. Selon les principes actifs et leur absorption par la muqueuse digestive, certaines spécialités en comprimés peuvent être efficaces contre des parasites situés en dehors du tube digestif, comme c'est le cas pour les endectocides ou l'emodépside. Au contraire, les benzimidazoles, les tétrahydropyrimidines, le lévamisole, le praziquantel, le nitroscanate, le niclosamide ou encore les nitroimidazoles ne produisent leur effet que sur les helminthes ou protozoaires digestifs (Hennessy 1997; Junquera 2021).

La prise des comprimés peut être spontanée avec l'alimentation ou directement dans la main si leur formulation est appétente. Certaines spécialités peuvent aussi être proposées écrasées et mélangées à une petite quantité d'aliment, mais il est dans ce cas crucial que l'animal avale la totalité de la préparation. De plus, cette méthode n'est pas envisageable pour les comprimés pelliculés ou enrobés. Dans les autres cas, il est donc nécessaire de déposer les comprimés au fond de la gorge de l'animal et de s'assurer qu'ils soient correctement déglutis. Il est aussi nécessaire de vérifier que le comprimé n'est pas régurgité ou vomi dans l'heure qui suit son administration, notamment pour les spécialités contenant du nitroscanate pour lequel les effets secondaires digestifs sont fréquents (Anses 2021; Junquera 2021).

Enfin, il est à noter que l'efficacité de chaque spécialité peut varier selon que les comprimés sont administrés avant, pendant ou après une prise alimentaire. Ainsi, les comprimés contenant de l'emodépside doivent être administrés à des animaux à jeun, alors que ceux dont les principes actifs regroupent de la milbémycine oxime ou du nitroscanate sont donnés avec le repas pour respectivement favoriser leur absorption ou diminuer leurs effets secondaires (Anses 2021; Junquera 2021).

On citera le cas particulier produits appelés « comprimés à croquer » par abus de langage, qui sont formulés en pâtes molles friables aromatisées pour une appétence augmentée. Cette forme pharmaceutique particulière existe chez les chevaux depuis 2008 avec la sortie de *Eraquell ND* en comprimés appétents au marc de pommes de Normandie, et est ensuite adaptés aux chiens avec la sortie en 2009 du *Plerion ND* d'Intervet et du *Milbemax chew ND* de Novartis. Toutes ces spécialités ne sont désormais plus disponibles en centrale d'achat, remplacées par le *Nexgard Spectra ND* qui

associe la milbémycine oxime anthelminthique à l'afoxolaner actif contre les parasitoses externes dans un comprimé à croquer appétent (Vandaële 2008; 2009; Anses 2021).

1.3.2. Les capsules

Les capsules correspondent à une forme de conditionnement particulière, composée d'une enveloppe en gomme molle souvent translucide non aromatisée au sein de laquelle se trouve le principe actif dans une substance liquide ou pâteuse. Elles sont aussi désignées dans la littérature ancienne sous le nom d' « ovules » (Fontaine, Cadore 1995).

Cette forme pharmaceutique est largement employée dans les années 1970 car particulièrement adaptée à l'administration de substances solubles en solutions huileuses comme les extraits végétaux ou minéraux ou encore les organochlorés. Actuellement, il ne reste plus qu'une spécialité se présentant sous cette forme : le *Teniverm ND* contenant une association de lévamisole et niclosamide, destiné au traitement des helminthiases digestives chez les oiseaux d'agrément (Brion, Fontaine 1973a; Anses 2021).

1.3.3. Les gélules

Contrairement aux capsules, l'enrobage des gélules est constitué d'une gélatine plus rigide, et leur contenant est sous forme sèche en poudre ou en petits granules. Il s'agit d'une forme pharmaceutique ancienne, utilisée en 1970 pour l'administration d'arséniat d'étain chez les porcins, les volailles ainsi que les jeunes bovins pré-ruminants, ou de chlorobutane chez les carnivores. Néanmoins, elle est complètement tombée en désuétude en pharmacopée antiparasitaire, supplantée par de nouvelles galéniques plus faciles d'administration.

1.3.4. Les tablettes

L'emploi des tablettes est déjà anecdotique dans les années 1970. Si leur apparence est proche de celle des comprimés, elles sont en réalité dispersibles dès que mises au contact de l'humidité de la salive. La seule mention de cette galénique dans les guides thérapeutiques anciens pour un usage par voie orale concerne le di-n-butyl laurate d'étain. Le perborate de sodium se présente aussi sous cette forme soluble, mais est destiné par la suite à un usage local que nous évoquerons plus loin (partie C.3.2) (Brion, Fontaine 1973a).

1.3.5. Les granulés

Comme les comprimés, ils sont formés par agglomération de poudre, mais cette fois sous forme de grains solides et non friables. Leur emploi est courant dans les années 1970 grâce à leur facilité d'usage : on les dépose ou mélange sur la ration chez toutes les espèces pour une prise spontanée. Ils interviennent dans le traitement des babésioses bovines et équine avec pour principe actif des dérivés d'acridine, ou contre les helminthiases digestives de toutes les espèces quand ils contiennent des benzimidazoles ou du pyrantel. On rappellera le cas particulier des granulés de dichlorvos commercialisés en 1970, qui sont en réalité des granulés ou paillettes de plastique à la surface

desquelles est déposée la molécule. Cette formulation particulière permet un effet retard, mais est associée à des contraintes déjà évoquées dans la partie A.A.3.26 liées au caractère extrêmement volatil de la substance (Pitois 1968; Amalric 1976a).

Cette formulation n'est désormais plus employée, notamment pour une raison d'observance chez les grandes espèces : une fois les granulés distribués, il est difficile de contrôler leur ingurgitation, et des refus sont possibles. On leur préfère désormais les formes buvables.

1.3.6. Les blocs à lécher

Les blocs à lécher sont mentionnés de manière anecdotique dans la littérature, sans que leur usage ne se soit démocratisé. Ils se présentent sous forme de blocs lourds de mélasse durcie ou de minéraux, comme les pierres à sels des ruminants, au sein desquels sont incorporés de manière homogène une ou des molécules à visée antiparasitaire. Les animaux ingèrent ainsi quotidiennement de petites quantités de principes actifs en léchant ces blocs. Cependant, la prise du médicament varie fortement d'un animal à l'autre, notamment pour des raisons de dominance au sein du troupeau, ce qui explique la recommandation d'employer des molécules ne présentant pas de mécanismes de résistance croisée comme la phénothiazine. Cette dernière étant absente de la pharmacopée actuelle et les benzimidazoles restant contre-indiqués dans ce système pour éviter l'apparition de résistances, cette forme thérapeutique n'est donc plus disponible sur le marché antiparasitaire vétérinaire (Donald 1985; Martinez et al. 2002).

1.4. Les dispositifs intraruminaux

La grande innovation en termes de galénique antiparasitaire interne concerne l'introduction des bolus intraruminaux à relargage lent dans les années 1980, le premier d'entre eux étant le *Paratect ND* des laboratoires Pfizer, vanté comme étant le « premier bolus antiparasitaire qui couvre toute la saison de pâture des bovins » (Vandaële 2007). Cette nouvelle forme galénique permet à la fois un gain de temps et de main-d'œuvre alloués au traitement antiparasitaire, mais aussi une meilleure observance, car les animaux sont traités pour une période longue correspondant à la saison de pâture en une seule prise. De plus, elle permet de limiter les manipulations et le stress des animaux (Donald 1985; Legendre 2001).

Qu'il s'agisse de bolus à relargage continu ou séquentiel, l'administration à l'animal se fait de manière identique. À l'aide d'un pistolet adapté semi-automatique, ils sont déposés en arrière du torus lingual des ruminants, ce qui permet leur chute dans le rumen au fond duquel ils restent piégés selon divers procédés que nous évoquons plus loin. Cette formulation augmente l'efficacité du traitement par rapport aux solutions buvables car elle évite le risque d'ouverture de la gouttière œsophagienne. Si cette différence n'est pas significative chez les souches parasitaires sensibles, elle est prouvée pour les souches résistantes au thiabendazole, car elle permet une augmentation du temps de contact à un seuil toujours suffisant. De plus, l'arrêt brutal (Donald 1985; Legendre 2001).

1.4.1. Les bolus à relargage continu

Les bolus à relargage continu sont les premiers à être proposés sur le marché antiparasitaire, avec d'abord le MRSB (Morantel Sustained Release Bolus) en 1981. Diverses technologies sont associées sous cette appellation, avec pour point commun le relargage de doses faibles et constantes de molécules anthelminthiques pendant plusieurs semaines à plusieurs mois (Donald 1985).

La toute première technologie disponible sur le marché est celle des bolus de morantel, d'une durée d'action de 60 jours. De forme cylindrique, il s'agit d'une structure non métallique composée d'une feuille d'une soixantaine de centimètres de long supportant le principe actif enroulée sur elle-même, puis entourée d'une bande de cellophane. Lors de l'administration, l'enveloppe de cellophane se désagrège au contact du jus ruminal, ce qui libère la feuille de principe actif qui se déroule dans les minutes qui suivent, empêchant toute régurgitation. Cette feuille est constituée de trois couches : deux couches extérieures fabriquées en polymère imperméable et régulièrement percées, et un feuillet interne composé du même polymère imprégné de tartrate de morantel. Le relargage de la molécule se fait progressivement par les bords de la feuille et à travers les multiples trous présents dans les deux feuillets externes. La résistance du polymère synthétique est calculée de telle sorte qu'il se dissolve une fois le principe actif épuisé (Donald 1985; Legendre 2001).

On trouve ensuite des bolus de lévamisole avec une technologie très différente, actifs pendant trois mois consécutifs. Cette fois, elle se présente sous la forme d'un cylindre percé en son centre sur toute sa hauteur et enveloppé d'une couche étanche d'élastomères. Ce dispositif est lesté à l'aide de poudre de fer de fine granulométrie, qui s'oxyde par la suite en deux à trois ans afin de permettre la régurgitation du bolus vide. L'intérieur du cylindre est tapissé d'une trame de polymères synthétiques imprégnée de chlorhydrate de lévamisole hydrosoluble selon un gradient croissant de l'intérieur vers l'extérieur. La dissolution du lévamisole se fait progressivement par contact direct avec le jus ruminal dans le trou central, à une vitesse constante de 200 mg par jour après une première dose de charge curative délivrée par effet de surface dans les premières vingt-quatre heures (Legendre 2001). C'est le seul bolus à libération continue toujours disponible actuellement sous le nom de *Chronomintic ND* (Anses 2021).

Le fonctionnement du bolus d'albendazole est très différent puisque purement mécanique. Cylindrique lui aussi, il contient un ressort qui pousse à vitesse constante plusieurs comprimés d'albendazole, séparés par des couches fines de polymères étanche, vers l'orifice situé à l'une de ses extrémités. Les comprimés sont alors dissous par le jus ruminal, pour une durée d'action totale de 90 jours. La régurgitation est prévenue grâce à deux ailes en plastiques qui se déploient une fois que le bolus tombe dans le rumen (Legendre 2001).

Enfin, le dernier des bolus à libération continue, dont le principe actif est l'ivermectine, propose une technologie innovante basée sur des phénomènes osmotiques, pour une durée d'action de 135 jours. Il est lesté grâce à une poudre de fer avec un avenir similaire à celui du bolus de lévamisole. Il se présente sous la forme d'un cylindre formé par une membrane semipermeable et dont l'une des extrémités est tronquée pour faire place à un bouchon percé d'un grand nombre d'orifices de petite taille. A l'intérieur de ce cylindre se trouve d'abord une couche cire imprégnée d'ivermectine suivie d'une couche de cire dure, derrière lesquelles se trouve un mélange hypertonique formé de sels et de polymères synthétiques. Une fois dans le rumen, la cire imprégnée d'ivermectine se ramollit, tandis que l'autre, d'une température de fusion plus élevée, reste solide. Grâce à des phénomènes osmotiques à travers la paroi semi-perméable, le mélange hypertonique s'imprègne d'eau et gonfle,

ce qui pousse progressivement et à vitesse constante la cire molle vers l'extrémité multi perforée, la mettant au contact du jus ruminal. (Legendre 2001).

1.4.2. Les bolus à relargage séquentiel

Il s'agit cette fois de dispositifs permettant le relargage de doses curatives à intervalle régulier. Les premières études concernant ce fonctionnement sont faites sur un prototype appelé « Laby capsule » au début des années 1980 (Donald 1985).

Le premier système du genre est celui du bolus d'albendazole, permettant la libération successive de trois doses curatives à 31 jours d'intervalle exactement, pour une durée totale d'action de trois mois. Il est constitué de trois tubes obstrués fixés sur un socle lourd, chargé en limaille de fer (Figure 14). Ce socle contient aussi un système électronique qui, tous les 31 jours précisément, déclenche la libération de 3mL de gaz dans l'un des trois tubes successivement, qui permet par suppression de chasser une dose de principe actif dans le rumen. Cette formulation n'est plus disponible actuellement (Donald 1985; Legendre 2001).

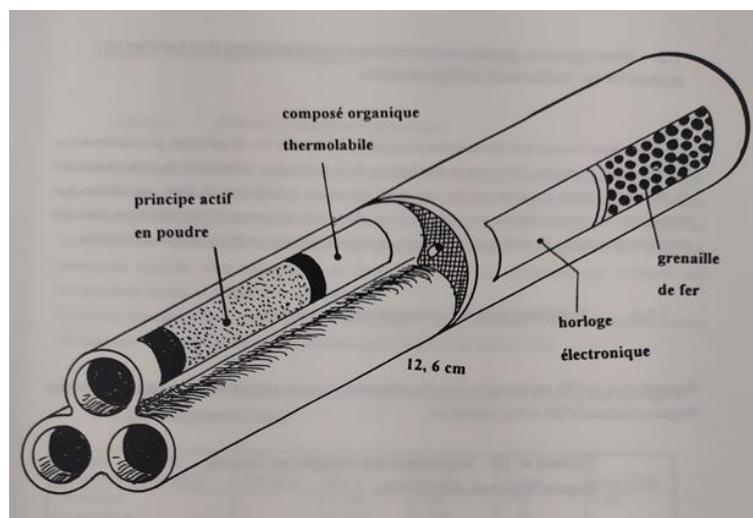


Figure 14 - Présentation de E-bolus. Source : PREL (Prel 1993)

Le bolus d'oxfendazole, commercialisé sous le nom de *Repidose Farmintic ND* depuis 1993 et anciennement *Synanthic ND*, permet une durée d'action variable de 105 à 130 jours selon la gamme choisie, avec un relargage tous les 21 jours de cinq à six doses de principe actif. Il est formé d'un axe en magnésium supportant cinq à six comprimés isolés du milieu extérieur par des polymères étanches. L'usure progressive de l'axe par le jus ruminal permet une libération tous les 21 jours d'un nouveau comprimé à dose curative. Le dispositif est donc intégralement dissous en fin d'utilisation (Donald 1985; Legendre 2001; Anses 2021).

1.5. Les formulations destinées à l'élevage industriel

Les formes thérapeutiques destinées à l'élevage industriel sont proches de celles déjà rencontrées par voie orale, mais c'est leur emploi qui diffère et justifie l'attention particulière qui leur est portée ici. Si elles permettent le traitement de plusieurs dizaines à plusieurs milliers d'individus de manière simultanée, ce qui les rend particulièrement adaptées aux techniques d'élevage industriel, le vétérinaire n'a plus de contrôle précis sur la dose avalée par chaque animal.

1.5.1. Les prémélanges médicamenteux

La définition des aliments médicamenteux est donnée par la Commission Européenne : « tout mélange de médicament(s) vétérinaire(s) et d'aliment(s) préparé préalablement à sa mise sur le marché et destiné à être administré aux animaux sans transformation, en raison des propriétés curatives ou préventives ou des autres propriétés du médicament répondant à la définition de « médicament vétérinaire » » (Commission européenne 2011). On les appelle aussi couramment prémélanges médicamenteux ou « premix ». Il s'agit donc concrètement de concentrés ou de rations complètes associés à des molécules anthelminthiques ou anti-protozoaires.

Cette forme thérapeutique particulière est destinée aux animaux de rente, et majoritairement destinés aux volailles, lapins et porcins en élevage hors-sol. Plusieurs spécialités sont disponibles sur le marché actuellement, contenant des benzimidazoles, des sulfamides ou du décoquinat. Outre le caractère anthelminthique ou anti-protozoaire de la formulation, elle a donc aussi une visée nutritive, ce qui en fait une forme galénique unique (Anses 2021; Junquera 2021).

1.5.2. Les additifs alimentaires

Les additifs alimentaires sont définis par la Commission Européenne comme suit : « substances, micro-organismes ou préparations, autres que les matières premières pour aliments des animaux et les prémélanges, délibérément ajoutés aux aliments pour animaux ou à l'eau » (Commission européenne 2011). On y retrouve donc à la fois les solutions ou suspensions buvables à diluer dans l'eau de boisson, les poudres, sels ou comprimés à solubiliser dans l'eau de boisson et les poudres ou granulés à incorporer à la ration.

Si la forme physique des additifs est très variable en 1970, comprenant toutes les options citées ci-dessus, l'offre est drastiquement réduite en 2020 aux suspensions ou poudre à diluer dans l'eau de boisson et aux poudres à incorporer à la ration, principalement à base de fenbendazole. Contrairement aux aliments médicamenteux dont la préparation est réservée aux professionnels du médicament avec toutes les garanties techniques que cela implique, les dilutions ou mélanges incombent ici à l'éleveur. Les deux grandes problématiques soulevées par ce constat sont donc les suivantes : d'une part, le besoin d'une estimation précise du poids et du nombre d'individus à traiter, ainsi que de leur prise quotidienne de boisson ou d'aliment ; d'autre part, la nécessité de parvenir à un mélange homogène pour éviter tout surdosage ou sous-dosage des substances, entraînant respectivement l'apparition d'intoxication ou de résistances (Anses 2021; Junquera 2021).

Ces questionnements prennent toute leur importance quand le choix d'un traitement est pris face à des animaux malades, et non en prévention. Alors que les besoins en boisson et en aliment sont bien connus chez les animaux sains, on observe au contraire une ingestion irrégulièrement inférieure aux

besoins de base chez les animaux fortement parasités. Une solution proposée à ces problématiques en élevage de veaux laitiers est la mise en place de systèmes permettant d'administrer la dose journalière curative dans les deux premiers litres de lait bus par le veau grâce à une reconnaissance individuelle à l'aide de colliers électroniques (Donald 1985). Cependant, cette méthode n'est pas applicable aux autres élevages industriels, dans lesquels les animaux ne sont pas identifiés individuellement mais par lot.

2. Formes pharmaceutiques pour un usage par voie injectable

La voie injectable est principalement destinée aux ruminants et aux porcins, à l'exception de quelques indications chez le chien, les volailles et les lapins. On utilise des solutions en base aqueuse ou huileuse, ou des lyophilisats à reconditionner en solution. Les indications de cette voie d'administration sont larges et couvrent l'ensemble des nématodoses des ruminants et porcins, la cryptosporidiose bovine, les babésioses canine et bovine, la leishmaniose et les nématodoses cardiaques et vasculaires canines, et enfin les coccidioses digestives chez toutes les espèces hormis les équidés.

La vitesse d'absorption varie selon la molécule et la voie d'administration choisie. Les principes actifs employés sont tous disponibles dans le plasma rapidement après administration et diffusent à travers tout l'organisme. Du côté des voies d'administration, on note une réduction depuis 1970 : les voies intratrachéale et intraruminale, largement employées alors notamment dans la lutte contre la bronchite vermineuse, sont désormais abandonnées (Tableau VIII) (Brion, Fontaine 1973a; Fontaine, Cadoré 1995; Anses 2021; Junquera 2021).

Tableau VIII - Molécules disponibles par voie injectable en 2020 (d'après l'Index des médicaments vétérinaires (Anses 2021))

VOIES D'ADMINISTRATION	MOLÉCULES	ESPÈCES CIBLES
Sous-cutanée	Antimoine Nitroxinil Imidocarbe Lévamisole Endectocides Closantel Clorsulone	Bovins, ovins, caprins, porcins, chiens <i>Porcins uniquement pour le lévamisole</i>
Intramusculaire	Imidocarbe Doramectine Sulfadimidine Toltrazuril	Bovins, ovins, porcins <i>Ovins et porcins uniquement pour la doramectine</i>
Intramusculaire profonde	Mélarsomine Lévamisole	Bovins, ovins, chiens
Intrapéritonéale	Lévamisole Sulfadimidine	Ruminants, porcins, volailles, lapins <i>Bovins uniquement pour le lévamisole</i>
Intraveineuse	Sulfadimidine	Ruminants, porcins, volailles, lapins

La voie injectable est toutefois plus contraignante. Elle nécessite peut-être plus particulièrement que les autres une estimation correcte du poids des animaux à traiter du fait des marges thérapeutiques souvent étroites associées aux concentrations élevées des molécules administrées. Elle demande de plus l'emploi d'un grand nombre de consommables, puisqu'il est recommandé de changer d'aiguille entre chaque animal pour éviter toute transmission de pathogènes, notamment en cas de parasitoses sanguines. Enfin, elle implique une contention individuelle de chaque animal à traiter, ce qui sous-entend des pertes de temps et de main-d'œuvre considérables par rapport aux autres voies d'administration et un stress accru pour les animaux (Junquera 2021).

3. Formes pharmaceutiques pour un usage par voie externe

Enfin, la voie externe dite topique correspond à la dernière voie utilisable dans la lutte contre les parasitoses internes chez les animaux domestiques, majoritairement destinées aux bovins et aux carnivores domestiques.

3.1. Les pour-on et spot-on

Ils se présentent sous la forme de solution à verser sur le dos de l'animal. Les pour-on sont présentés en volume important, qui est à répartir le long de la ligne du dos de l'animal du garrot à la base de la queue. Les spot-on, quant à eux, sont plus concentrés et en volume plus restreint pour une application en un ou plusieurs points, en général à la base du crâne ou entre les omoplates de l'animal (Junquera 2021).

On distingue dans cette voie les antiparasitaires à effet de surface, qui ne pénètrent pas dans l'organismes et sont donc employés contre les parasitoses externes, et les antiparasitaires à effet systémique, capables d'un passage transcutané vers la circulation sanguine, qui nous intéressent ici. Dans cette deuxième catégorie, on peut regrouper les endectocides, largement majoritaires dans cette voie d'administration, ainsi que quelques autres molécules utilisées seules ou en association avec les endectocides que nous détaillerons plus loin. Les principes actifs sont souvent associés à un ou plusieurs excipients qui favorisent le passage de la barrière cutanée : huiles hydrocarbonées, glycols, éthers, amides ou alcools. Chez les animaux, le transport à travers la peau se fait ensuite surtout via les appendices cutanés (poils, glandes sébacées et sudoripares), mais très peu par franchissement direct de la barrière lipidique, contrairement au mécanisme mis en évidence chez l'homme (Legendre 2001; Magnusson, Walters, Roberts 2001).

Le succès de ces méthodes est dû à leur facilité d'application, qui nécessite une contention minimale des animaux et en fait donc des formes galéniques prisées répondant aux exigences de confort des propriétaires et éleveurs.

3.1.1. La formulation pour-on

La généralisation de l'appellation pour-on est récente. Auparavant, cette forme galénique est décrite sous des noms variés tels que « arrosage », « épandage » ou même « vaporisations » (Brion,

Fontaine 1973a; Fontaine, Cadoré 1995). Il s'agit donc d'une méthode d'administration ancienne quoique anecdotique décrite dès les années 1940, destinée exclusivement aux ruminants (Figure 15).

Dans les années 1970, deux grandes familles ayant un effet antiparasitaire interne sont décrites comme existant en solution huileuse permettant un usage transcutané. On trouve d'abord les antimoniaux, dont l'usage par cette voie est restreint au traitement des nématodoses cutanées que sont l'habronérose équine et les infestations à *Eleaophora sp.* des petits ruminants. En revanche, les organophosphorés possèdent un spectre d'action bien plus large en usage transcutané. Quoique principalement décrits contre les parasitoses cutanées (Kegler 2021), ils sont aussi indiqués dans le traitement des strongyloses digestives des ruminants, le varron, les nématodoses digestives des porcins et des équidés et les ascaridioses canines.

traitez en une seule opération

contre

PARASITES EXTERNES : Tiques - Gales - Poux - Puces

PARASITES INTERNES : Strongles gastro-intestinaux
Strongles pulmonaires - Ascaris
Trichures - Varron

il suffit de verser le produit sur le dos de l'animal

PRÉ-NÉCROVAR
prêt à l'emploi

NÉCROVAR PRÉVENTIF
à diluer dans l'eau

ne pas traiter les bovins suspects d'hypodermose entre le 15 novembre et le 15 mars

VERTHERSA Laboratoires MILLOT
B.P. 96 B 80 003 - Amiens Cedex - R.C. Amiens 68 B 50 - C.C.P. Paris 20 707

Figure 15 - Publicité pour le pour-on Nécrovar ND commercialisé par Thersa, publiée dans la revue Le Point Vétérinaire en 1974

L'emploi des pour-on se démocratise très largement dans les années 1980 avec la mise sur le marché vétérinaire des endectocides, révolutionnant les méthodes de traitement alors en vigueur. Apparaît alors l'*Ivomec ND* en 1989, première spécialité à l'ivermectine indiquée pour le traitement des nématodoses digestives et pulmonaires des bovins, ainsi que pour la lutte contre les hypodermes, les poux et les agents de gale. Il s'agit de la première spécialité complète endectocide, dont le succès incontestable en fait encore un produit phare de la pharmacopée actuelle. Durant la même année, une nouvelle formulation pour-on de lévamisole est proposée sur le marché : le *Nemisol ND*. Cette fois, le spectre d'action est réduit aux nématodoses digestives et respiratoires : plus sécuritaire et plus économique, il vient remplacer les organophosphorés pour cette indication. Les deux décennies suivantes voient ensuite fleurir un grand nombre de spécialités proposant des endectocides comme la doramectine, la moxidectine ou l'éprinomectine comme principes actifs, avec des caractéristiques propres à chacune : rémanence longue pour la première, stockage dans les tissus adipeux pour la seconde, très faibles résidus dans le lait pour la dernière (Fontaine, Cadoré 1995; Anses 2021; Junquera 2021). On citera aussi l'apparition en 2011 de la douve dans le spectre des pour-on avec la mise sur le marché du *Closamectin ND* de Merial (Richard 2011).

L'utilisation du lévamisole en pour-on est soumise à certaines restrictions. Tout d'abord, il nécessite l'emploi du double de la dose injectable pour obtenir un effet équivalent, avec malgré cela des concentrations plasmatiques variables d'un animal à l'autre et un pic sérique retardé à six heures. De plus, des études approfondies ont permis de mettre en évidence une corrélation entre les conditions climatiques et les concentrations plasmatiques en lévamisole après une administration cutanée, permettant d'affirmer que si l'efficacité du produit est satisfaisante sous un climat chaud et sec, elle est au contraire insuffisante en période froide et humide. Selon certains auteurs, cette variation d'efficacité justifie l'augmentation des doses de pour-on de 20 mg/kg à 30 mg/kg. En revanche, la présence des poils n'oppose aucune restriction à l'efficacité du pour-on ; il est d'ailleurs déconseillé de tondre les animaux avant le traitement afin de limiter la vasoconstriction périphérique due au froid qui ralentirait l'absorption du lévamisole (Donald 1985; Legendre 2001).

L'usage des pour-on est d'abord relativement imprécis, avec l'utilisation d'un simple verre ou gobelet doseur comme unité de mesure (Cazenave 1975a). Les moyens d'applications se sont ensuite perfectionnés jusqu'à arriver aux facilités d'emploi actuelles. Les petits contenants inférieurs à un litre se présentent sous la forme de bidons pourvus d'un flacon doseur intégré : il suffit alors de retourner le bidon pour remplir la jauge jusqu'à la graduation souhaitée et appliquer la quantité adaptée à chaque animal. Les laboratoires proposent ensuite des pistolets doseurs compatibles avec les plus gros conditionnements pour un ajustement précis de la dose et une administration facilitée (Junquera 2021). Certains laboratoires vont même jusqu'à proposer des accessoires pour rendre plus ergonomique encore l'usage de leurs produits, comme le sac à dos Virbac conçu pour un transport facilité des gros conditionnements durant le traitement des troupeaux (Vandaële 2013).

Deux inconvénients majeurs aux pour-on peuvent être avancés. Le premier est dans la nécessité de ne traiter que des animaux secs et propres pour optimiser l'absorption des produits, à la fois à cause des propriétés intrinsèques de certains mais aussi de l'effet de lavage qui peut se produire malgré le caractère lipophile des composants employés. Les risques de photosensibilisation secondaires à l'administration des endectocides en pour-on tendent à renforcer la contrainte météorologique et à encourager l'emploi sur des animaux en bâtiment (Legendre 2001; Junquera 2021). D'autre part, les comportements de léchage à la fois autocentré et altruiste des bovins induisent des contaminations croisées entre animaux et augmentent la variabilité individuelle d'absorption des substances employées en ajoutant une absorption orale à l'équation. Afin de limiter les risques de détection de résidus chez des animaux non traités, il est donc recommandé de traiter les animaux par lots (Rostang 2018a; Junquera 2021).

3.1.2. La formulation spot-on

La formulation spot-on pour les composés antiparasitaires internes est bien plus récente, puisque la première spécialité commercialisée en est le *Stronghold ND* en 1999, soit plus de vingt ans après les premiers spot-on insecticides. L'ensemble des molécules employées fait donc partie de l'arsenal thérapeutique actuel. On notera que les spot-on à visée anthelmintiques sont exclusivement destinés aux carnivores domestiques (Anses 2021).

Le choix des molécules employées dans les spot-on est réduit : on retrouve les endectocides majoritairement, pouvant être associés au praziquantel pour élargir le spectre d'action aux cestodes digestifs ; l'emodepside, dernière arrivée de la pharmacopée antiparasitaire interne, est présente dans

la première spécialité destinée aux chats en association avec le praziquantel (Vandaële 2007; Anses 2021). Contrairement aux pour-on, très répandus chez les ruminants pour le traitement des parasitoses internes, la formulation spot-on des carnivores est donc principalement réservée aux antiparasitaires externes (Kegler 2021). Cependant, l'emploi de ces « pipettes » est appréciable en pratique pour le traitement de certains animaux peu coopératifs car elles ne nécessitent qu'une contention minimale et brève, et offre ainsi de nouvelles options thérapeutiques permettant une meilleure observance des recommandations de vermifugation des carnivores domestiques.

Comme pour le choix des molécules, la variété des applicateurs associés à un spectre anthelmintique est aussi plus réduite que pour les insecticides et acaricides. La grande majorité d'entre eux se présentent sous la forme de petits berlingots dont les bouchons doivent être vissés ou écrasés afin de percer l'opercule de sécurité, qui permet de minimiser le risque de contact entre les solutions très concentrées et lipophiles et la peau du manipulateur. Le *Broadline ND* fait exception à la règle avec une forme originale apparentée à la seringue obstruée par un embout en caoutchouc amovible (Anses 2021).

3.2. Les autres formulations destinées à un usage local

Cette partie regroupe les pommades et solutions destinées en particulier aux lavages des yeux et des organes génitaux mâles, désormais abandonnées. Les dérivés d'acridine sont ainsi encore employés en 1970 sous forme de solutions ou de pommades destinées à une application locale sur le prépuce et dans le fourreau des bovins mâles afin de traiter la trypanosomose génitale. La thelaziose bovine est quant à elle gérée par une administration de créosote en solution huileuse directement sur la cornée après anesthésie de celle-ci (Brion, Fontaine 1973a).

3.3. Les aérosols

Enfin, on trouve mention en 1970 de l'utilisation de certaines substances sous forme d'aérosol chez les ruminants et les volailles dans le traitement des nématodoses de l'arbre respiratoire. Si les méthodes précises permettant la brumisation, la fumigation ou la vaporisation de ces molécules ne sont pas précisées, nous savons néanmoins que les extraits de chénope vermifuge et les dérivés d'antimoine ont pu être employés sous cette forme.

D. Conclusion partielle

Cet inventaire des molécules et formes galéniques employées entre 1970 et 2020 permet de mettre en évidence les transformations de la pharmacopée antiparasitaire interne dans cet intervalle de cinquante ans. Un très grand nombre de principes actifs employés en 1970 est désormais inusité, au profit de la découverte de nouvelles molécules dans des familles anciennes encore largement utilisées comme les benzimidazoles, ou de nouvelles familles. L'Annexe 5 souligne cette évolution par le biais d'une série de tableaux récapitulatifs résumant les molécules disponibles en 1970 et en 2020 par espèce et par type d'affection parasitaire. De plus, l'Annexe 6 représente l'évolution depuis 1970

de la pharmacopée antiparasitaire interne en mentionnant les périodes d'apparition des différentes familles de molécules et certaines dates marquantes en termes de législation ou de galénique.

Pour ce qui est des formes galéniques, on en retrouve une grande variété sur le marché des antiparasitaires. Certaines d'entre elles, couramment utilisées en 1970, sont désormais abandonnées en faveur de nouvelles formulations, comme évoqué en section I.C. de la partie 2.

II. LA RÉGLEMENTATION PHARMACEUTIQUE VÉTÉRINAIRE

Pour comprendre l'évolution des antiparasitaires ces cinquante dernières années, il est intéressant de se pencher sur l'évolution de la réglementation du médicament elle-même car elle conditionne en partie les caractéristiques des antiparasitaires autorisés à la vente sur le marché français, les moyens de se les procurer et l'utilisation que l'on en fait.

A. 1970 : le vide législatif, ou presque

En 1970, la réglementation est bien différente de celle d'aujourd'hui. Seules certaines catégories de médicaments sont réglementées (Vuillaume 1975) : les sérums, les vaccins et toute autre matière virulente ou d'origine organique, ainsi que les substances inscrites sur des tableaux consignants les produits toxiques, les produits stupéfiants et les produits dangereux (Brion, Fontaine 1973b). Leur détention et leur délivrance sont encadrées et réservées aux seuls vétérinaires et pharmaciens. La fabrication de ces médicaments est également réglementée.

Parmi les substances concernées, le décret n°65-692 du 13 août 1965 (Ministère de l'Agriculture 1965) mentionne en particulier les substances arsénicales, antimoniales et oestrogènes (complétées par les organochlorés, les organophosphorés et les antibiotiques administrés par voie galactophore par l'arrêté du 6 août 1971 (Ministère de l'Agriculture 1971)) en raison de la dangerosité de tels résidus pour les consommateurs. On notera que les médicaments contenant des substances figurant sur cette liste sont les seuls à être soumis à une publicité limitée aux vétérinaires et pharmaciens, ainsi qu'à des mentions obligatoires sur l'emballage ou la notice d'accompagnement, parmi lesquelles la composition en principe actif, le mode d'emploi, la date de péremption, ou encore la posologie.

En ce qui concerne les autres médicaments vétérinaires, la fabrication, la détention et la délivrance sont libres. Cela signifie deux choses : aucun contrôle n'est exercé sur les nouveaux médicaments avant leur mise sur le marché, et n'importe qui peut faire commerce de ces médicaments directement auprès des détenteurs d'animaux.

D'une part, les colporteurs et les courtiers qui sollicitent directement les éleveurs sont monnaie courante. La tenue de stands de médicaments vétérinaires sur la voie publique ou lors des foires et marchés est possible (Cartigny 1975). De même, il est tout à fait possible pour les vendeurs d'aliments de distribuer des aliments médicamenteux contenant des antibiotiques ou des antiparasitaires.

D'autre part, aucun règlement n'encadre la fabrication de médicaments vétérinaires (Lorgue 1975). Les études pharmacologiques et toxicologiques, les contrôles qualité et l'indication de la composition ne sont donc soumis à aucune obligation, et nulle autorisation n'est requise pour se prétendre fabricant de médicaments, ce qui permet à des personnes non qualifiées de produire leurs propres médicaments. Le marché se voit inondé de spécialités vétérinaires, mais dont une partie n'est pas efficace, voire dangereuse, à une période où la médicalisation des animaux de rente augmente en réponse à l'intensification de l'élevage.

Ce manque de réglementation donne lieu à toutes sortes de dérives. Lors du congrès de Saint-Malo en 1968, les vétérinaires déplorent le « *grave danger que représentent pour la Santé Publique la distribution et l'usage anarchique de médicaments destinés aux animaux, soit à titre prophylactique, soit à titre thérapeutique, et des problèmes posés lors du contrôle de salubrité des denrées d'origine animale destinées à l'alimentation humaine* » et la « *surconsommation de médicaments à usage vétérinaire qui grève la rentabilité de l'élevage et complique la pathologie* » (Hervé 1969). Par ailleurs, l'opinion publique et les associations de consommateurs s'inquiètent progressivement elles aussi des potentiels effets néfastes à court ou long terme des résidus médicamenteux sur la santé humaine.

Le besoin de protéger les consommateurs se faisant de plus en plus ressentir, l'encadrement de la pharmacie vétérinaire se voit renforcé en 1975 par une loi qui pose les bases de la réglementation que l'on connaît aujourd'hui : la loi n°75-409 du 29 mai 1975 relative à la pharmacie vétérinaire.

B. Structuration du cadre législatif par la loi du 29 mai 1975

Le projet de loi présenté par Simone Veil, alors Ministre de la Santé, s'inscrit dans le Code de la Santé Publique et se compose de deux volets. Le premier s'attelle à définir le médicament vétérinaire et les différents ayants-droits du médicament, tandis que le deuxième encadre la fabrication et la vente en gros du médicament vétérinaire. Nous allons résumer ci-dessous les dispositions majeures apparaissant dans le texte définitif tel qu'il est paru dans le Journal Officiel du 30 mai 1975, à l'aide des analyses de Lorgue, Vuillaume et Cartigny (Vuillaume 1975; Cartigny 1975; Lorgue 1975).

1. Ayants-droits et délivrance du médicament vétérinaire

La loi de 1975 donne pour la première fois un statut réglementaire à l'exercice de la pharmacie vétérinaire. Les personnes jouissant du plein exercice sont les pharmaciens, les vétérinaires inscrits au tableau de l'Ordre (sans tenir officine ouverte, dans la limite de leur clientèle ou de leur activité au sein de certains groupements) et les directeurs des services de pharmacie et de toxicologie des Écoles Nationales Vétérinaires. Ils sont les seuls à pouvoir détenir et délivrer des médicaments ou réaliser une préparation extemporanée.

La loi accorde également un droit d'exercice restreint aux groupements de producteurs, groupements professionnels agricoles et groupements de défense sanitaire qui gardent leur droit à détenir et délivrer des médicaments à condition d'être agréés par le Ministère de l'Agriculture. L'acquisition, la détention et la délivrance de médicaments est nécessairement faite sous le contrôle d'un vétérinaire ou d'un pharmacien qui participe à la direction technique du groupement. Les médicaments figurant à l'article L.617-6 (sérum, vaccins, matières virulentes, substances d'origine microbienne ou organique, œstrogènes, substances toxiques et vénéneuses, ainsi que les « *produits susceptibles de demeurer à l'état de résidus toxiques ou dangereux* ») ne sont cependant pas concernés par cette autorisation, à moins de figurer sur une liste positive émise par les ministères de la Santé Publique et de l'Agriculture. Ces médicaments doivent être délivrés sur ordonnance par un vétérinaire en tenant compte au cas par cas des caractéristiques de chaque élevage.

Enfin, le colportage est formellement interdit, bien qu'il ne soit pas directement nommé, en réservant la vente de médicaments à domicile au vétérinaire dans le cadre de son exercice. La vente sur la voie publique, sur les foires et les marchés est interdite, y compris pour les pharmaciens et les vétérinaires. Le recours aux courtiers est également interdit.

2. Préparation des médicaments et autorisation de mise sur le marché

La suite de la loi définit les conditions d'exploitation des établissements de préparation et de vente en gros et elle introduit la notion d'autorisation de mise sur le marché.

Désormais, tous les établissements de préparation ou de distribution de médicaments vétérinaires doivent obtenir une autorisation administrative et être dirigés par un pharmacien ou un vétérinaire qui sera directement tenu responsable du respect de la réglementation relative aux médicaments vétérinaires par ledit établissement. Ces mesures ont pour objectif d'écarter tout laboratoire peu sérieux qui ne serait pas dirigé par des personnes compétentes dans le domaine pharmaceutique. Par ailleurs, les établissements de préparation et de vente en gros ne sont plus autorisés à faire de la vente directe au public.

Autre nouveauté majeure, tout médicament distribué en France doit préalablement recevoir une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par les ministères de la Santé Publique et de l'Agriculture. Pour ce faire, le fabricant doit mener des études permettant de déterminer l'innocuité du médicament, son effet thérapeutique et son temps d'attente, et réaliser des analyses qualitatives et quantitatives de son produit. Il doit également mettre en œuvre une méthode de fabrication et des moyens de contrôle permettant de garantir la qualité de son médicament. Les modalités sont précisées par le décret n° 77-635 du 10 juin 1977 et les arrêtés ministériels du 4 juillet 1977 publiés dans le Journal Officiel du 30 juillet 1977 (Ministère de la Santé et de la Sécurité sociale 1977a; 1977b; 1977c; 1977d) qui précisent les protocoles applicables aux essais cliniques, analytiques, toxicologiques et pharmacologiques. Pour les études toxicologiques et pharmacologiques, il est ainsi demandé d'évaluer :

- La tolérance, la toxicité aiguë et chronique et la reprotoxicité chez le ou les animaux de destination.
- Les caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques.
- La présence de résidus, leur toxicité chronique et leurs potentiels effets cancérigènes, tératogènes, mutagènes, allergisants par voie orale chez l'Homme, et les inconvénients pour la transformation industrielle des denrées alimentaires, ainsi que les temps d'attente qui en découlent.

Ces dispositions concernant les AMM sont similaires à ce qui existait déjà pour les médicaments humains, à ceci près que le médicament vétérinaire nécessite de fournir des études supplémentaires sur les résidus, leurs risques et les temps d'attente. Cependant, il n'y a pas de recommandations officielles pour fixer les temps d'attente, ni de tables officielles de limites maximales de résidus, ce qui pose problème pour harmoniser les temps d'attente entre des produits similaires (Groupement de Recherche et de Développement Vétérinaires 1978a). Les recherches bibliographiques et expérimentales menées par différents groupes de travail permettent néanmoins de proposer des

valeurs pour un nombre limité de principes actifs fréquemment utilisés en médecine vétérinaire. C'est par exemple le cas de la Sous-commission nationale des médicaments vétérinaires qui publie en 1978 la note Propharmacopea, dans laquelle sont donnés des seuils de résidus et des temps d'attente pour 26 médicaments, dont 11 médicaments antiparasitaires (Groupement de Recherche et de Développement Vétérinaires 1978b).

3. Publicité et présentation du médicament

La loi prévoit de revoir la réglementation sur la publicité et la présentation des médicaments vétérinaires. Les modalités d'application apparaissent dans le décret n°77-635 du 10 juin 1977 (Ministère de la Santé et de la Sécurité sociale 1977a).

La publicité d'un médicament vétérinaire ne peut désormais se faire qu'auprès de ceux qui sont habilités à le prescrire ou à le délivrer, et la publicité auprès du public n'est autorisée que pour les médicaments sans ordonnance. Les publicités doivent également porter les mentions suivantes :

- Nom du médicament
- Nom et adresse du fabricant
- Composition quantitative en principes actifs
- Classement de la spécialité au regard du régime des substances vénéneuses
- Numéro et date d'AMM
- Indications thérapeutiques, contre-indications et effets secondaires
- Posologie
- Temps d'attente

Ces informations n'étaient en effet pas obligatoires auparavant. La Figure 16 et la Figure 17 page suivante montrent deux exemples de publicités parues avant la loi du 29 mai 1975 : il n'y figure que le nom de la spécialité, le nom du laboratoire distributeur, l'indication et les espèces visées. La plupart des publicités que nous avons rencontrées en feuilletant des revues vétérinaires du début des années 1970 citent en plus les coordonnées du fabricant, mais la mention du principe actif contenu dans le médicament reste cependant anecdotique.

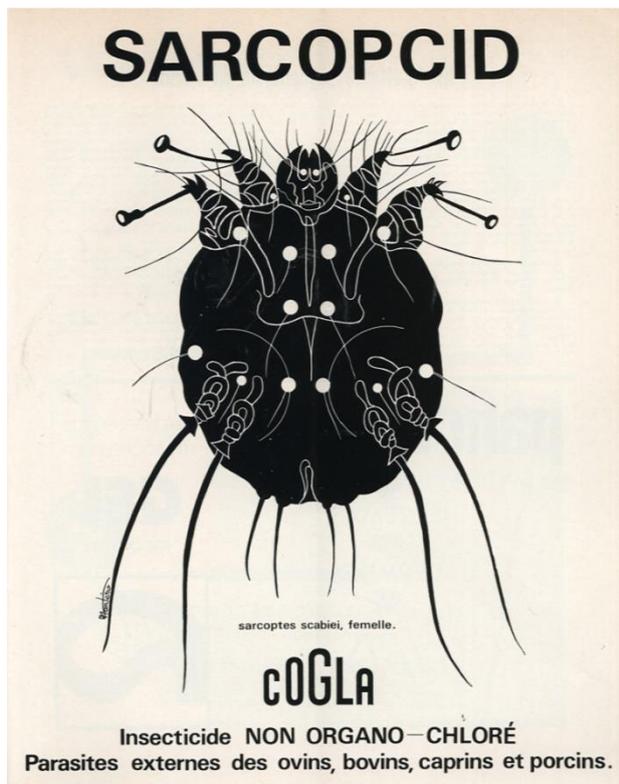


Figure 16 - Publicité pour le médicament vétérinaire Sarcopcid ND (chlorfenvinphos) commercialisé par le laboratoire Cogla, publiée dans la revue Le Point Vétérinaire en 1974

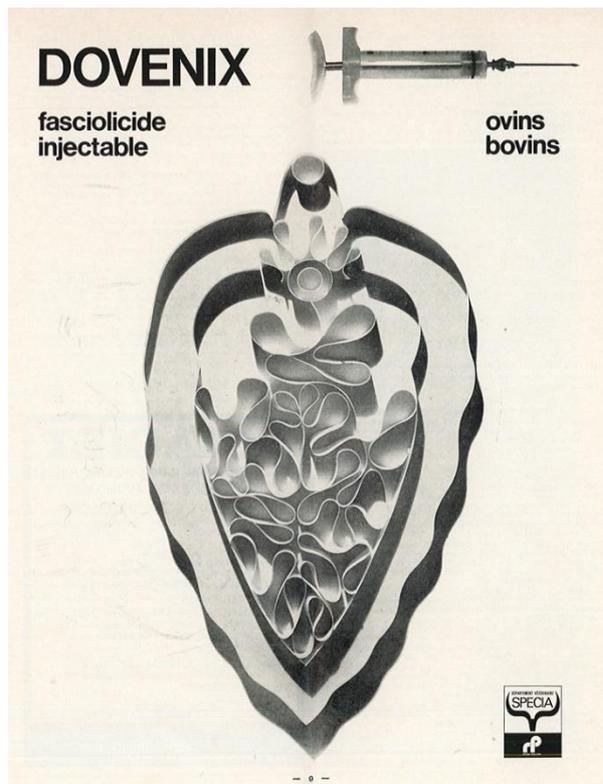


Figure 17 - Publicité pour le médicament vétérinaire Dovenix ND (nitroxinil) commercialisé par le laboratoire Spécia, publiée dans la revue Le Point Vétérinaire en 1974

Pour finir, le décret annonce l'élargissement à tous les médicaments vétérinaires des mentions obligatoires sur le récipient, l'emballage extérieur et, éventuellement, sur la notice d'accompagnement. Elles ont pour but d'informer l'utilisateur du médicament et d'assurer une traçabilité du médicament. Ces mentions sont les suivantes (Ministère de la Santé et de la Sécurité sociale 1977a) :

- La dénomination du médicament
- La forme pharmaceutique
- La composition qualitative et quantitative en principes actifs par unité de prise ou en pourcentage
- Les espèces animales visées, la voie d'administration, les contre-indications, les taux et produits de dilution pour les prémélanges
- Le temps d'attente
- La date de péremption
- Le nom et l'adresse du fabricant
- Le numéro et la date de l'AMM
- Le nombre d'unités thérapeutiques ou, à défaut, la contenance du récipient
- Les précautions particulières de conservation
- Selon les cas, la mention « usage vétérinaire » ; « usage vétérinaire à ne délivrer que sur ordonnance » ; « usage vétérinaire à ne délivrer que sur ordonnance devant être conservée jusqu'à l'abattage »

- Le numéro de lot

Voici donc l'essentiel à retenir sur la loi de 1975. L'établissement des autorisations de mise sur le marché vise à garantir la qualité et la fiabilité des médicaments disponibles sur le marché, et apporte une plus grande transparence sur la composition des médicaments et sur les conséquences de leur utilisation. Ce faisant, l'État protège les consommateurs par la réalisation en amont d'études sur les résidus, par l'obligation d'information des vétérinaires et des utilisateurs sur les modalités d'utilisation et temps d'attente, et par l'encadrement de la délivrance pour limiter une utilisation excessive et inappropriée de médicaments.

Cependant, la constitution des dossiers d'AMM est très onéreuse. Si la loi permet d'écarter les laboratoires peu sérieux et les médicaments de mauvaise qualité, elle a aussi pour effet de pousser les laboratoires à se concentrer sur les spécialités qui leur apportent la meilleure rentabilité et à en abandonner d'autres. Les petits établissements peuvent se retrouver en difficulté et fermer ou se faire racheter. Les implications de ces conséquences seront discutées dans la deuxième partie de cette thèse, en particulier en ce qui concerne la disponibilité des antiparasitaires externes.

C. Réglementation en vigueur en 2020

Depuis 1975, la réglementation française continue à évoluer, notamment sous l'impulsion de l'Union Européenne. Elle repose aujourd'hui sur des directives et règlements européens qui instituent un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires (Parlement européen 2001) et qui définissent des procédures d'AMM et de surveillance des médicaments humains et vétérinaires (Parlement européen 2004). Dans un souci de concision, nous allons aborder seulement certains points de la réglementation actuelle qui nous paraissent intéressants à souligner ici.

1. AMM et pharmacovigilance

Les modalités actuelles de constitution du dossier de demande d'AMM sont définies dans le règlement (CE) 726/2004. Dans le droit français, elles sont précisées par l'arrêté ministériel du 6 mai 2008 fixant la nature et les modalités de présentation des informations administratives et de la documentation scientifique fournies à l'appui des demandes d'autorisation de mise sur le marché mentionnées aux articles R. 5141-16, R. 5141-18, R. 5141-20 du Code de la Santé Publique.

La documentation scientifique à fournir dans ce dossier est plus complète qu'autrefois. Depuis 1992, les essais sur l'innocuité doivent prendre également en compte les risques liés à l'exposition de l'Homme au médicament (notamment au moment de l'administration) et les risques pour l'environnement (Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative 2008). L'évaluation de l'écotoxicité du médicament est un ajout notable car le volet environnemental était inexistant dans les décrets de 1977. Les détails concernant ces deux aspects de la réglementation sont approfondis dans notre deuxième partie, en lien avec le sujet abordé (section II.B. pour la sécurité de l'utilisateur et section II.C. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** pour l'écotoxicité).

L'arrêté ministériel demande aussi au titulaire de l'AMM de prévoir un système de pharmacovigilance et de définir son responsable, son organisation, ses procédures, ses bases de données, ses sous-traitants, ses modalités de formation et de documentation, et enfin son assurance qualité.

2. Limites maximales de résidus

Les résidus médicamenteux sont aujourd'hui réglementés par deux textes au niveau européen : le règlement (CE) N°470/2009 et le règlement (UE) N°37/2010.

Le règlement (CE) N°470/2009 établit des procédures communautaires pour la fixation des limites maximales de résidus (ou LMR). Il permet à la Commission européenne de fixer des LMR en tenant compte des avis scientifiques rendus par l'Agence européenne des médicaments en suivant la méthodologie prévue par ce règlement (Parlement européen 2009). Les LMR définies sont communes à tous les pays membres de l'Union Européenne.

Le règlement (UE) N°37/2010 classe les substances pharmacologiquement actives dans deux tableaux selon leurs LMR. Le tableau 1 regroupe les substances dont l'usage est autorisé chez les animaux producteurs de denrées alimentaires parce que les résidus ne représentent pas de danger pour la santé humaine ou parce qu'une LMR a pu être définie. À l'inverse, le tableau 2 contient les substances interdites chez les animaux de rente car aucune LMR ne peut être fixée en raison de la dangerosité des résidus pour la santé humaine. Sur ce tableau 2 figurent plusieurs molécules autrefois utilisées contre des protozooses digestives aviaires comme le dimétrimazole ou la furazolidone (Commission européenne [sans date]). Ce règlement constitue un document important pour le vétérinaire car il est indispensable de le consulter avant de prescrire un médicament hors AMM à un animal producteur de denrées alimentaires.

3. Prescription hors AMM et principe de la cascade

Si la loi de 1975 et son décret d'application de 1977 n'évoquent aucune restriction à la prescription d'un médicament vétérinaire en dehors des conditions prévues par son AMM, c'est un cas de figure qui est aujourd'hui réglementé par ce que l'on appelle le « principe de la cascade ». Ce principe est défini par la directive européenne 2001/82/CE et l'article L.5143-4 du CSP comme l'obligation pour le vétérinaire de « *prescrire en priorité un médicament vétérinaire autorisé pour l'animal de l'espèce considérée et pour l'indication thérapeutique visée* ». Lorsque aucun médicament vétérinaire autorisé (par AMM, autorisation temporaire d'utilisation ou autorisation d'importation) n'est disponible, l'article L.5143-4 du CSP lui donne la possibilité de prescrire d'autres médicaments, dans l'ordre de priorité qui suit :

1. Un médicament vétérinaire destiné à la même espèce pour une autre indication, ou destiné à une autre espèce pour la même indication
2. Un médicament vétérinaire destiné à une autre espèce pour une indication différente
3. Un médicament destiné à l'homme ou un médicament vétérinaire autorisé dans un autre État membre de l'Union Européenne, destiné à la même espèce ou une autre, pour une indication thérapeutique identique ou différente

4. Une préparation magistrale vétérinaire

Il est important de noter que, lorsque la prescription est destinée à des animaux producteurs de denrées alimentaires, le ou les principes actifs doivent figurer dans le tableau 1 de l'annexe du règlement (UE) n° 37/2010 relatif aux limites maximales de résidus. Si la notice du médicament ne mentionne pas de temps d'attente pour l'espèce ciblée, ou si la posologie ou la fréquence d'administration est modifiée, le vétérinaire doit fixer un temps d'attente supérieur ou égal aux temps d'attente forfaitaires.

La législation actuelle se situe donc dans le prolongement de la législation de 1975 : la protection des consommateurs et, plus largement, la sauvegarde de la santé publique. Pour atteindre ces objectifs, les résidus sont davantage étudiés et encadrés. L'obligation de pharmacovigilance permet de surveiller les médicaments après leur mise sur le marché et de faire remonter les éventuels dangers qui n'auraient pas été mis en évidence par les études préalables. Enfin, l'étude de l'écotoxicité des futurs médicaments résonne avec les enjeux environnementaux qui sont au cœur de notre époque.

La législation et la réglementation sur la pharmacie vétérinaire sont récentes et évoluent en permanence dans un souci de rendre le médicament vétérinaire plus sûr à tous points de vue. Et, par conséquent, les antiparasitaires en bénéficient aussi. Mais en contrepartie, la législation de plus en plus stricte joue sur la disponibilité des médicaments, en particulier chez les espèces mineures, comme nous le verrons dans la deuxième partie.

**PARTIE 2 – ÉVALUATION DES PROGRÈS DE
L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE
ENTRE 1970 ET 2020**

I. QUALITÉ DE L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE

A. Efficacité des antiparasitaires

1. Impulsion de la législation pour une meilleure efficacité

Avant 1970, la réglementation française n'encadre pas ou très peu la production, la distribution et l'usage du médicament vétérinaire, et l'efficacité des molécules disponibles est très variable et souvent peu satisfaisante. L'entrée en vigueur de la loi de mai 1975 (Ministère de la Santé et de la Sécurité sociale 1977a) apporte avec elle de grands bouleversements. Parmi ceux-ci, l'obligation pour chacune des substances de la pharmacopée vétérinaire de dépôt d'un dossier d'AMM pour être reconnues comme de véritables médicaments vétérinaires et être autorisées à l'usage en France. L'une des nouveautés majeures associée à ce dossier d'AMM est l'obligation pour les laboratoires de réaliser de véritables études d'efficacité ; toutes les substances jugées insuffisamment efficaces se voient refusées et écartées du marché vétérinaire.

Depuis 2014, les instances européennes travaillent à l'élaboration d'un nouveau règlement visant à encourager de manière plus concrète l'innovation dans le domaine du médicament vétérinaire (Igoho 2016; Parlement européen 2019). Sa mise en application, prévue pour 2022, permettra d'assurer notamment une protection plus longue des documents techniques liés aux nouveaux produits et une protection commerciale étendue pour les substances actives innovantes, dans l'objectif de stimuler la recherche et le développement dans le domaine du médicament vétérinaire, et notamment des antiparasitaires.

2. La découverte de nouveaux principes actifs permet de gagner en efficacité : l'exemple de la lutte contre les trématodes des ruminants

L'un des premiers objectifs de l'innovation dans le domaine des antiparasitaires est de combler les vides thérapeutiques qui existent pour certaines maladies, et de permettre des nouvelles associations de molécules ou des nouveaux schémas thérapeutiques afin d'améliorer l'efficacité des traitements (Vandaële 2007). D'une part, la découverte de nouvelles substances permet un plus grand choix dans les options thérapeutiques pour une maladie parasitaire donnée. D'autre part, l'extension des AMM existantes permet d'améliorer l'efficacité du traitement des parasitoses de nouvelles espèces.

Le spectre des anthelminthiques disponibles en 1970 couvre très largement l'ensemble des espèces et des maladies parasitaires, mais cela se fait au détriment de la sécurité du médicament. L'évolution des méthodes de lutte contre les trématodes des ruminants illustre le gain en efficacité associé à la découverte de nouvelles molécules antiparasitaires internes.

2.1. La lutte contre les trématodes des ruminants en 1970

En 1970, les molécules employées dans la lutte contre les trématodoses des ruminants sont nombreuses. Leur diversité permet d'assurer un traitement à la fois des cas d'infestation par la grande douve *Fasciola sp.*, par la petite douve *Dicrocoelium sp.* et par le paramphistome chez toutes les espèces de ruminants. Les molécules employées sont très largement adulticides strictes, à l'exception du mélange de di- et tribromosalicylanilide, chez lequel une activité sur les formes immatures tardives est décrite. Le Tableau IX ci-dessous illustre les différents choix thérapeutiques possibles pour chaque indication.

Tableau IX - Spectre des trématodocides employés en 1970, d'après BRION et FONTAINE (Brion, Fontaine 1973b) et CAZENAVE (Cazenave 1975b)

FAMILLES	MOLÉCULES	INDICATIONS ET ESPÈCES CIBLES								
		Fasciolose			Dicrocoélie			Paramphistomose		
		BV	OV	CP	BV	OV	CP	BV	OV	CP
Antimoine	Anthiolimine									
	Fouadine									
BZD	Thiabendazole									
Extraits végétaux	Essence de térébenthine									
	Extrait étheré de fougère mâle									
Organochlorés	Dérivé chloré sulfure									
	Dérivé chloré sulfoxyde									
	Fréon 112									
	Hexachloroéthane									
	Hexachloroparaxylène									
	Tétrachlorure de carbone									
Salicylanilides	Di- et tribromosalicylanilide									
	Ménichlopholan									
	Oxyclozanide									
	Rafoxanide									
Autres familles	Chlorobutane									
	Diamphénétide									
	Méthyrindine									
	Nitroxinil									

BZD = Benzimidazoles

Malgré la richesse de la pharmacopée douvicide de l'époque, un certain nombre de restrictions à leur usage est à noter. Dès la dose thérapeutique, les molécules employées déclenchent des effets secondaires de gravité variable, avec notamment des signes digestifs (diarrhées, coliques) et des atteintes hépatiques se traduisant par une photosensibilisation et une accumulation de métabolites toxiques pouvant conduire au déclenchement de troubles nerveux sévères pouvant être mortels. C'est le cas principalement de certains salicylanilides, des organochlorés et des extraits végétaux, qui présentent des marges thérapeutiques très faibles chez l'animal mais entraînent aussi le dépôt de résidus toxiques dans les denrées animales, mettant en péril la santé du consommateur. En marge de

cette toxicité préoccupante, une efficacité très variable de ces molécules limite fortement leur usage, les doses répétées nécessaires pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité étant trop contraignantes dans la pratique. Enfin, le prix de certaines de ces substances, non négligeables, justifie de leur abandon pour des molécules plus efficaces (Brion, Fontaine 1973b; Cazenave 1975b).

Si le traitement des trématodoses n'est donc pas considéré comme problématique en 1970 grâce à une disponibilité importante des médicaments, il soulève en revanche des questionnements liés à des efficacités douteuses ou une toxicité importante, tant pour l'homme que pour l'animal. Ce sont ces dernières informations qui sont la piste des améliorations en termes de sécurité d'emploi et d'efficacité que nous constatons aujourd'hui.

2.2. Nouveaux douvicides et évolution des pratiques

La majorité des substances douvicides désormais employées sont récentes, à l'exception de l'oxyclozanide et du nitroxinil. Parmi elles, on retrouve la clorsulone, le closantel, et de nouveaux benzimidazoles et pro-benzimidazoles que sont l'albendazole, le nétobimin et le triclabendazole (Anses 2021). Outre leur toxicité largement inférieure aux traitements de 1970, qui leur confère des marges thérapeutiques suffisamment larges pour un emploi plus sécuritaire, l'apparition de ces molécules sur le marché des antiparasitaires internes permet une transformation des pratiques de gestion des trématodes grâce à leur action sur les formes larvaires.

En effet, les nouvelles molécules introduites présentent une action létale sur les stades larvaires plus ou moins précoces de *Fasciola sp.* (Rostang 2018b; Anses 2021). On peut regrouper les douvicides en trois groupes :

- Les molécules adulticides, actives uniquement sur les douves de plus de dix semaines : l'oxyclozanide, la clorsulone, l'albendazole et son pro-benzimidazole le nétobimin.
- Les molécules larvicides tardives, présentant un effet sur les douves à partir de six semaines : le nitroxinil et le closantel.
- L'unique molécule larvicide précoce, qui agit sur les larves dès deux semaines : le triclabendazole.

Cette action sur les stades larvaires est une avancée majeure dans le traitement des trématodoses, puisqu'elle permet une action précoce pour limiter notamment les lésions des canaux biliaires induites par ces parasites et donc d'améliorer la qualité des denrées alimentaires d'origine animale. Le cas particulier du closantel permet aussi d'intervenir dans ce sens : s'il ne présente de véritable action létale que sur les formes larvaires de plus de six semaines, il déclenche en revanche de manière durable des malformations de type nanisme chez les larves de *Fasciola sp.* dès deux semaines d'âge et une chute importante de l'émission des œufs par les adultes, pour un effet particulier appelé « effet chronolyse » (Rostang 2018b; Anses 2021).

En revanche, les substances actuelles ne plus indiquées que contre la fasciolose des ruminants : la dicrocoélie et la paramphistomose sont désormais absentes des indications des douvicides, à l'exception notable de la mention d'un effet sur *Paramphistomum sp.* lors de l'emploi à double dose de la spécialité contenant de l'oxyclozanide. On constate donc une réduction majeure du spectre associée à la réduction du nombre de molécules disponibles.

En conclusion, l'évolution des douvicides illustre bien les changements observés parmi les autres types et familles d'antiparasitaires internes. Avec le durcissement de la législation en termes d'efficacité et de toxicité, la pharmacopée antiparasitaire interne évolue en 50 ans avec la mise en avant de l'efficacité des substances et de la sécurité du consommateur de denrées d'origine animale au détriment souvent de la variété des produits disponibles.

3. Perte d'efficacité liée aux résistances

L'emploi large au niveau mondial des nouveaux principes actifs est rapidement lié à l'apparition de phénomènes de résistance, décrits dès les années 1950 chez *Haemonchus sp.* (Kelly, Hall 1979). Liés à l'augmentation croissante de la fréquence d'allèles de résistance dans les populations parasitaires, l'atteinte d'une valeur seuil induit une bascule nette et un frein majeur à l'efficacité d'une partie de la pharmacopée antiparasitaire (Richard 2017a). L'ensemble des phénomènes impliqués et leur ampleur sont abordés plus loin en partie 0.

B. Diversité des modes d'action

Avec l'apparition de nouvelles substances, la pharmacopée antiparasitaire gagne aussi de nouveaux modes d'actions sur les parasites. Les Tableau X et Tableau XI ci-dessous recensent les mécanismes d'action des principales familles antiparasitaires internes en 1970 et en 2020, et mettent ainsi en évidence une augmentation de la diversité des modes d'action.

La multiplication des cibles chez les parasites permet l'apparition de nouveaux schémas thérapeutiques qui intègrent une alternance de familles de molécules présentant des cibles différentes. Ce type de protocole permet notamment de ralentir l'apparition des résistances grâce à des rotations raisonnées entre molécules, et pourrait permettre de doubler la durée d'utilisation de chacune des familles antiparasitaires (Padiolleau 2017). Néanmoins, ces alternances ne sont réellement possibles que chez les espèces majeures que sont les bovins et les carnivores domestiques, tandis que les autres espèces plus secondaires font face à des problèmes de disponibilité, abordés plus en détail dans la partie I.D.

Tableau X - Modes d'action des principaux antiparasitaires internes en 1970, d'après MARTIN, ROBERTSON et BJORN (Martin, Robertson, Bjorn 1997) et RIVIERE et PAPICH (Riviere, Papich 2018)

MÉCANISME	CIBLE	ACTIVITÉ	MOLÉCULES
Action sur les canaux ioniques	Récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine	Agoniste	Béphénium Thénium Méthyridine Morantel
	Canaux Cl ⁻ GABA-dépendants	Antagoniste	Organochlorés
Autres actions biochimiques	Métabolisme du malate	Antagoniste	Diamphénétide
	Métabolisme de l'acide arachidonique	Antagoniste	Diéthylcarbamazine
Autre neuro	Acétylcholine estérase	Antagoniste	Organophosphorés
Métabolisme glucidique	Décarboxylation oxydative	Antagoniste	Nitrofuranes
Action sur la transcription et la traduction de l'ADN parasite	Thymidine synthétase	Antagoniste	Diamidines anciennes

Syst = systémique / *Cont* = contact

Tableau XI - Modes d'action des principaux antiparasitaires internes en 2020, d'après MARTIN, ROBERTSON et BJORN (Martin, Robertson, Bjorn 1997) et RIVIERE et PAPICH (Riviere, Papich 2018)

MÉCANISME	CIBLE	ACTIVITÉ	MOLÉCULES
Action sur les canaux ioniques	Récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine	Agoniste	Lévamisole Pyrantel Oxantel
		Agoniste (sous-unité Hco-MPTL-1)	Monépanтел
		Agoniste	Pipérazine
	Canaux Cl ⁻ GABA-dépendants	Agoniste	Lactones macrocycliques
	Canaux Cl ⁻ glutamate-dépendants	Agoniste	Emodepside
	Latrophilines	Antagoniste	Praziquantel
	Perméabilité membranaire aux ions Ca ²⁺	Agoniste	
Action sur les composants structuraux	β-tubulines	Antagoniste	Benzimidazoles
Action sur la phosphorylation oxydative	Ionophores protoniques	Antagoniste	Salicylanilides Nitroxinil
Action sur le métabolisme glucidique	Phosphoglycérate kinase et mutase	Antagoniste	Clorsulone
	Thiamine	Antagoniste	Amprolium
Action sur la transcription et la traduction de l'ADN parasite	Topo-isomérases	Antagoniste	Imidocarbe
	Topo-isomérases	Agoniste	Décoquinatе
	Brins d'ADN	Destruction	Nitroimidazoles
	Synthèse d'acide dihydrofolique	Antagoniste	Sulfamides

Syst = systémique / *Cont* = contact

C. L'évolution des formes galéniques : aspects pratiques

1. Une forme galénique pratique, c'est quoi ?

Le caractère pratique ou attractif d'une forme galénique dépend avant tout des attentes des utilisateurs à ce sujet, qu'ils soient vétérinaires, éleveurs ou simples particuliers propriétaires d'animaux. D'une manière générale, le souhait est le même : la facilité d'emploi, qui implique à la fois un mode d'administration simple, demandant le minimum de temps et de main-d'œuvre, et une contention minimale de l'animal. Elle est atteinte par l'association de plusieurs caractéristiques : longue action du médicament, que ce soit par sa rémanence intrinsèque ou grâce à sa galénique particulière, largeur du spectre et caractère « prêt à l'emploi » (Vandaële 2007; Selzer, Epe 2021).

Il existe en revanche une séparation nette entre les attentes des éleveurs concernant les animaux de rente et celles concernant les animaux de compagnie, due à la fois aux différences de format des animaux à traiter qui induisent des variations dans les volumes de spécialités à employer, mais aussi à l'écart de technicité et d'équipements entre professionnels et particuliers. D'ailleurs, quand une forme pharmaceutique est particulièrement adaptée à une espèce donnée, elle peut au contraire être difficile à administrer dans une autre. Dans tous les cas, le choix d'un antiparasitaire interne se porte sur deux critères d'importance égale : le premier est la praticité de la forme galénique et son adaptation à la situation du propriétaire et de l'animal ; le second reste le prix, qui influence toujours le choix de l'utilisateur qui est avant tout un consommateur du produit vétérinaire, et qui varie énormément d'une forme galénique à l'autre voire d'une spécialité à l'autre pour une même voie d'administration (Richard 2011).

2. Les formes galéniques de prédilection en 1970

Comme abordé dans le chapitre consacré aux diverses formes galéniques de notre première partie, de nombreuses formes galéniques existent déjà en 1970. La plus largement employée chez toutes les espèces correspond aux solutions et suspensions injectables, avec une grande multiplicité des voies d'administration pour s'approcher au mieux des parasitoses à traiter. Elles sont néanmoins suivies de près par des formes pharmaceutiques administrables par voie orale, avec une prédominance forte des solutions et suspensions buvables chez les animaux de rente contre une préférence pour les formes solides (comprimés, capsules, gélules) chez les carnivores. D'autres formulations existent aussi, mais avec un emploi bien plus anecdotique : aliments médicamenteux et prémix, poudre administrable par voie orale, granulés, pâtes et gels oraux, aérosols ou encore solutions pour un usage transcutané.

Certaines de ces anciennes formes ou voies d'administration sont désormais complètement abandonnées pour des questions de praticité ou de risques pour le manipulateur principalement. C'est le cas des solutions huileuses et alcooliques, gélules, tablettes et granulés pour la voie orale, des modes d'injection intratrachéal ou intraruminal, des aérosols, et des diverses administrations locales. Si le principal inconvénient des formes pour administration locale comme les crèmes ou les solutions topiques est leur pénibilité d'usage, en particulier chez les animaux de rente chez qui la contention doit être importante pour assurer la sécurité du manipulateur, celui des aérosols est leur caractère imprévisible. Formulés pour le traitement des parasitoses de l'arbre respiratoire, la posologie est

difficile à respecter et leur administration entraîne systématiquement une exposition du manipulateur, ce qui est source de certaines intoxications.

Malgré ces abandons, les grandes formes pharmaceutiques de 1970 sont toujours employées de nos jours, et certaines sont même améliorées pour satisfaire les attentes des utilisateurs du médicament. La pharmacopée s'est donc développée en termes de galénique, avec des évolutions très différentes selon les espèces cibles.

3. L'évolution des formes galéniques

3.1. Les tendances actuelles

L'évolution du marché des antiparasitaires internes du point de vue de la galénique entraîne une transformation profonde des usages, avec un renversement des tendances. La forme galénique préférée des éleveurs est désormais le pour-on, qui recueille 55% des voix, loin devant la forme buvable, qui ne comptabilise que 21% des voix, et la forme injectable choisie par seulement 9% des professionnels interrogés (Richard 2011). Du côté des animaux de compagnie, le marché est scindé en deux : d'un côté les formulations destinées aux chiens dont 80% sont des comprimés ; de l'autre les chats, chez qui on utilise principalement des spot-on, représentant 64% des spécialités disponibles, mais pour qui le comprimé garde une importance non négligeable avec 36% du marché (Vandaële 2014a).

3.2. Les grandes innovations

Si les améliorations des formes galéniques se ressentent dans toutes les espèces, ce sont chez les ruminants et les carnivores que fleurissent les formes les plus révolutionnaires, très largement adoptées aujourd'hui. Les autres espèces bénéficient en revanche d'améliorations aux galéniques anciennes dans le but de faciliter leur emploi.

Chez les ruminants, ces innovations regroupent les pour-on et les bolus. Les premiers, d'un usage très simple, peuvent être employés sur les animaux au cornadis lors de la distribution de la ration, au couloir, voire éventuellement parqués dans des petites cases. Cette facilité d'emploi est le critère qui en fait la forme préférée des éleveurs : elle leur assure un gain de temps considérable, avec la possibilité de traiter un très grand nombre d'animaux dans un temps très court, en employant du matériel peu onéreux et réutilisable, et potentiellement sans besoin d'aide extérieure. Les bolus intraruminaux à libération lente, qu'elle soit continue ou séquencée, démontrent pour leur part les progrès de la galénique vétérinaire en arborant différentes innovations technologiques pour permettre le relargage prolongé dans le temps de certaines substances actives. Ils répondent ainsi parfaitement aux attentes des éleveurs : le schéma thérapeutique est réduit à une unique manipulation, qui permet d'assurer un traitement long couvrant l'intégralité de la saison de pâture (Vandaële 2007).

Chez les carnivores, ce sont les formes spot-on et les comprimés appétents qui remportent le plus gros succès. Les comprimés sont principalement destinés aux chiens, quoique conservant une part importante du marché antiparasitaire interne chez les chats. L'appétence est améliorée grâce à un ensemble de modifications de la forme galénique. L'ajout d'arômes, souvent de bœuf ou de volaille,

viser à encourager la prise spontanée : par exemple, dans le cas de la formulation d'un nouveau générique à base de milbémycine oxime et de praziquantel, le laboratoire a pu montrer que la prise spontanée était facilitée à 75% chez les chats, à 87% chez les chiens adultes et à 100% chez les chiots (Vandaële 2014b). Les modifications de texture des comprimés à croquer, en devenant mous ou friables, leur donnent un aspect plus proche de celui des friandises et permettent leur prise spontanée chez neuf chiens sur 10 (Vandaële 2008; Selzer, Epe 2021). Dans une approche différente, les spot-on remportent un franc succès chez les chats, souvent moins coopératifs. Ils permettent de traiter rapidement et de manière précise sans stress pour l'animal ni pour le propriétaire.

Les autres espèces bénéficient d'amélioration des galéniques anciennes. Pour l'élevage hors-sol, les poudres sont plus facilement solubles dans l'eau de boisson, et les formulations des aliments médicamenteux et des prémix mieux adaptés aux besoins de chaque phase de la production (Vandaële 2007). Chez les équidés, ce sont les présentations en pâtes orales qui se multiplient, car elles permettent un usage facile même chez les individus récalcitrants et une adaptation de la dose aux différents formats des animaux grâce au conditionnement en seringues graduées. Une spécialité équivalente en comprimés à croquer aromatisés à la pomme voit aussi le jour en 2008, pour se rapprocher du modèle de la friandise comme chez les carnivores, et permet une prise spontanée chez 80% des chevaux (Vandaële 2008).

3.3. La mise à disposition de nouveaux outils pour faciliter l'usage des antiparasitaires

En parallèle de ces innovations sur la formulation primaire du médicament, les laboratoires rivalisent d'ingéniosité pour proposer une gamme d'outils visant à nouveau à faciliter l'emploi du médicament pour les utilisateurs. Ils peuvent porter sur la précision du dosage sous la forme de pistolets ou seringues graduées en kilo de poids vif, ou encore de pompes adaptables aux différents bidons de la gamme pour une mesure précise de la quantité délivrée (Barde 2019a). Certains autres outils permettent de limiter les manipulations de l'utilisateur. C'est le cas de la Fascinette®, un pistolet drogueur modifié pour faciliter l'administration des solutions buvables : au pistolet classique est ajouté un crochet, permettant d'une seule main de saisir la commissure des lèvres de l'animal et de délivrer correctement l'antiparasitaire sans bavures ni refus, mais aussi d'augmenter le rendement de traitement (Guillot 2006). Chez les chevaux, on trouve même la mise à disposition sur le marché de comprimés à croquer placebo à moindre coût, afin de permettre aux propriétaires de constater de la facilité d'administration avant l'achat du médicament (Vandaële 2008).

3.4. Les associations à l'honneur dans les nouvelles formes galéniques

Enfin, la multiplication sur le marché des antiparasitaires des médicaments associant plusieurs molécules permet l'élargissement du spectre de la spécialité, et est en augmentation depuis 1970. Actuellement, entre 20 et 25% des gammes d'antiparasitaires internes commercialisées utilisent une association de deux à quatre molécules (Anses 2021). Certaines de ces formulations combinent uniquement des molécules à visée anthelmintiques par voie orale ou spot-on, d'autres des anthelmintiques et des antiprotozoaires par voie orale, d'autres enfin des anthelmintiques avec des insecticides ou des acarides, principalement sous forme de spot-on chez les carnivores (Delhom 2020; Selzer, Epe 2021).

D. La disponibilité des antiparasitaires

1. Les origines du problème et leurs conséquences

La disponibilité des médicaments vétérinaires peut être définie comme l'existence de médicaments disposant d'une AMM qui permet de répondre à une affection donnée pour une espèce donnée. La problématique de la disponibilité se fait ressentir lorsque le vétérinaire se retrouve en difficulté pour traiter un animal, faute de médicament autorisé. C'est l'un des enjeux forts du monde vétérinaire depuis une vingtaine d'années (Pastoret, Falize 2001), conséquence de la réduction progressive de l'arsenal thérapeutique chez les animaux de rente en particulier.

1.1. La disponibilité en 1970

Il y a cinquante ans, en l'absence de la réglementation liée aux AMM, aux LMR et au principe de la cascade, les problèmes de disponibilité étaient virtuellement inexistantes. En raison de l'attractivité du marché des antiparasitaires et des coûts de recherche et développement beaucoup plus faibles qu'aujourd'hui en l'absence d'obligations réglementaires, les spécialités antiparasitaires étaient très nombreuses.

Si le médicament n'était pas présent sur le marché, il était toujours possible de traiter les animaux avec un médicament prévu pour une autre espèce ou une autre indication, sans restriction et sans temps d'attente particulier à appliquer. Puisque les organochlorés et les organophosphorés étaient largement prédominants en médecine vétérinaire et en agriculture, un produit phytosanitaire équivalent pouvait parfois être utilisé. Bien que plus risquée et hasardeuse, cette pratique n'était pas interdite car elle n'était pas encadrée.

Avec l'entrée en vigueur de la loi de 1975 sur la pharmacie vétérinaire, de nombreux médicaments vétérinaires n'atteignant pas les objectifs de qualité, de sécurité et d'efficacité requis sont retirés du marché (Moulin et al. 2004). Cet épisode correspond à la première coupe dans l'arsenal thérapeutique vétérinaire, mais il opère par la même occasion un assainissement des spécialités disponibles. Les médicaments vétérinaires sont alors d'un niveau de qualité équivalent aux médicaments humains.

1.2. Le durcissement croissant des exigences des autorisations de mise sur le marché

À partir de 1981, les procédures d'attribution des AMM dans les différents États membres sont harmonisées au niveau de l'Union Européenne. Pour continuer à renforcer la protection des consommateurs, la législation européenne se durcit avec la publication en 1990 du règlement (CEE) n° 2377/90 qui prévoit la fixation des LMR à l'échelle européenne. Ce règlement stipule que toute substance pharmacologiquement active contenue dans un médicament destiné aux animaux de rente doit avoir une LMR inscrite dans une annexe européenne avant de prétendre à l'obtention d'une AMM. La LMR considérée est définie pour une espèce, une denrée alimentaire et une voie d'administration précises (Moulin et al. 2004). Autrement dit, si le laboratoire envisage de produire un médicament pour plusieurs espèces qui produisent chacune plusieurs types de denrées, il faudra multiplier les études pour fixer ces différentes LMR attribuées à une seule et même substance.

Ce règlement agit également de façon rétroactive. Les médicaments commercialisés avant le 1er janvier 1992 doivent être régularisés avant le 31 décembre 1999 afin de conserver leur AMM après le 1er janvier 2000. Cependant, la mise en conformité de l'ensemble des spécialités présentes sur le catalogue d'un laboratoire nécessiterait un investissement colossal. Les laboratoires ont donc généralement concentré leurs efforts sur les médicaments et les espèces présentant le meilleur retour sur investissement. Certains médicaments ont ainsi vu leurs indications réduites aux espèces majeures, tandis que d'autres ont tout simplement été abandonnés.

Pendant la période transitoire, un peu plus de 700 substances anciennes sont examinées par l'EMA. Parmi elles, 96 substances ne font l'objet d'aucun dépôt de dossier par choix des laboratoires exploitants : elles sont d'office interdites d'emploi chez les animaux de rente (Moulin et al. 2004). En outre, ce chiffre déjà conséquent ne tient pas compte du nombre de substances dont les LMR n'ont été définies que pour un nombre limité d'espèces, et qui sont donc inutilisables chez les autres.

Depuis, la réglementation continue à évoluer et demande une remise à niveau régulière des médicaments déjà commercialisés. L'International Federation of Animal Health (IFAH) estime que ce poste représente environ 40% du budget recherche et développement de l'industrie pharmaceutique (Moulin et al. 2004 ; Fortineau, Carnat-Gautier 2014). Par conséquent, les laboratoires font parfois le choix d'abandonner certains vieux médicaments moins intéressants financièrement et préfèrent soutenir les autres.

1.3. La problématique de l'étroitesse du marché vétérinaire

Si les laboratoires peuvent se montrer si réticents à engager des frais pour maintenir des médicaments avec une plus faible rentabilité, c'est à cause de l'étroitesse du marché vétérinaire. Ce dernier ne représente que 3% du marché du médicament humain et il est de surcroît très fragmenté par les diverses espèces animales et la multiplicité de leurs affections (Pastoret, Falize 2001 ; Fortineau, Carnat-Gautier 2014 ; Moulin et al. 2004). Le retour sur investissement attendu dans certaines filières « niches » apparaît alors comme insuffisant face aux différents coûts de recherche et développement, d'établissement de LMR, de constitution d'un dossier d'AMM et de remise à niveau réglementaire.

Certaines espèces mineures et indications mineures, aussi appelées « MUMS » pour Minor Uses and Minor Species (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use 2004), tendent donc à être délaissées par l'industrie pharmaceutique. À l'inverse, le secteur des animaux de compagnie est devenu plus attractif car il n'est pas soumis à la législation sur les LMR et la médicalisation des chiens et chats est en constante progression (Pastoret, Falize 2001).

L'Agence Européenne du Médicament définit les espèces dites mineures comme des espèces regroupant un faible nombre d'individus sur l'ensemble du territoire européen ou dont la valeur économique propre à chaque individu est faible (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use 2004). Une espèce est considérée par défaut comme mineure si elle n'apparaît pas dans la liste des espèces majeures, qui comporte les bovins allaitants et laitiers, les ovins allaitants, les porcins, les poulets de chair et poules pondeuses, les salmonidés, les chiens et les chats.

1.4. Conséquences sur l'arsenal thérapeutique et l'organisation de l'industrie pharmaceutique vétérinaire

Entre 1975 et 2004, l'évolution de la réglementation conduit à une diminution du nombre de médicaments autorisés de 7800 à 3063. Ce nombre continue à descendre pour atteindre 2793 en 2014, soit une nouvelle baisse de 10% en 10 ans (Moulin et al. 2004 ; Fortineau, Carnat-Gautier 2014). L'évolution de la réglementation a donc amélioré la sécurité des consommateurs en contrôlant davantage les résidus médicamenteux, mais en contrepartie l'arsenal vétérinaire destiné aux animaux, et en particulier aux animaux de rente, s'est restreint pour satisfaire à ces exigences.

Des médicaments intéressant les espèces mineures sont régulièrement abandonnés et, puisque les nouveaux médicaments sont rares, elles ne bénéficient pas d'un renouvellement de l'arsenal thérapeutique. Un vide thérapeutique s'installe progressivement.

De manière générale, le nombre de demandes d'AMM pour les nouveaux médicaments est en baisse. Les demandes portent le plus souvent sur une indication très précise dans une seule espèce afin de réduire les coûts de développement (Fortineau, Carnat-Gautier 2014).

Dans le même temps, le nombre de laboratoires commercialisant des médicaments vétérinaires a diminué, résultant de la concentration de l'industrie pharmaceutique vétérinaire. La frise chronologique présentée dans l'Annexe 6 illustre les différentes opérations de rachat et de fusion entre 1990 et 2018 des entreprises pharmaceutiques présentes sur le marché européen. Ce constat s'observe aussi dans les parts de marché cumulées publiées par l'Association Interprofessionnelle d'Étude du Médicament Vétérinaire (AIEMV) (SIMV 2020) : fin 2020 en France, les cinq premiers laboratoires représentaient 66,2% du marché des produits de santé animale (petfood compris) et les dix premiers rassemblaient 90,0% du marché.

2. Mesures mises en œuvre pour favoriser la disponibilité

2.1. Au niveau de la réglementation

Afin d'améliorer la disponibilité des médicaments vétérinaires en incitant l'industrie pharmaceutique à développer des médicaments pour les MUMS, des mesures ont été prises en agissant sur différents points (Guiral-Treuil 2008) :

- En facilitant l'établissement des LMR au niveau communautaire, par l'extrapolation des LMR pour les espèces mineures à partir de celles existantes pour les espèces majeures et par l'adoption des LMR définies par le *Codex alimentarius* (Moulin et al. 2004; Guiral-Treuil 2008; Vandaële 2010a). Cela doit faciliter le recours à la cascade.
- En facilitant la dispensation d'une AMM par le recours à une procédure de reconnaissance mutuelle d'AMM pour un médicament disponible dans un autre État Membre, et par l'allègement des dossiers d'AMM pour les espèces mineures.
- En allongeant la durée de protection des données et documents techniques pour les nouveaux médicaments destinés aux espèces mineures et en diminuant les frais de dépôt de dossier de demande d'AMM.
- En permettant l'utilisation de médicaments hors AMM par le principe de la cascade.

Dans certains cas, les temps d'attente forfaitaires qui s'appliquent à l'utilisation de la cascade peuvent représenter un frein s'ils ne sont pas compatibles avec le modèle économique de la filière. Par exemple, le temps d'attente forfaitaire viande est de 28 jours, ce qui est particulièrement long par rapport à la durée de vie moyenne d'un poulet de chair (42 jours) ou d'un lapin de chair (5 à 6 semaines) (Chavot, Boucher, Ballot 2008). Le nouveau règlement européen sur les médicaments vétérinaires qui entrera en application en janvier 2022 assouplit les conditions d'utilisation de la cascade et permet d'appliquer des temps d'attente inférieurs aux temps d'attente forfaitaires actuels sous certaines conditions (Parlement européen 2019). Selon le nouveau règlement, les temps d'attente fixés d'après la cascade doivent être égaux ou supérieurs à :

- 1,5 fois le temps d'attente le plus long mentionné dans le RCP pour la denrée considérée
- 28 jours pour la viande, 7 jours pour le lait, 10 jours pour les œufs si le médicament prescrit ne dispose pas d'une AMM pour les animaux de boucherie, ou pour les animaux producteurs de lait ou d'œufs (selon la denrée considérée)
- 1 jour si le temps d'attente indiqué dans le RCP est nul

Actuellement, le traitement de la cryptosporidiose chez les ovins ou caprins non sevrés ne peut se faire dans le cadre de la cascade qu'en employant l'une des spécialités buvables disponibles sur le marché pour les bovins. Le temps d'attente imposé aux petits ruminants est donc de 28 jours, alors qu'il est de 13 jours seulement pour les bovins. Avec le nouveau règlement, ce temps d'attente forfaitaire de 28 jours sera ramené à 19,5 jours chez les petits ruminants (RFSA 2021).

2.2. Groupes de travail et identification des besoins du terrain

Outre les dispositions réglementaires, des groupes réunissant les différents acteurs de la santé animale (vétérinaires, éleveurs, industrie pharmaceutique, recherche et autorités publiques) ont été créés au niveau européen en 2004 avec la Plateforme Européenne pour la Santé Animale (ETPGAH) et au niveau national en 2007 avec le Réseau Français pour la Santé Animale (RFSA) (Guiral-Treuil 2008 ; RFSA [sans date]). Ces groupes ont pour objectif de déterminer les besoins non couverts et les affections prioritaires tout en rassemblant les compétences du privé et du public pour orienter le développement des médicaments et faire émerger de nouvelles solutions thérapeutiques. Ils jouent un rôle de « concertation », de « coordination » et de « coopération » (RFSA [sans date]).

Le premier groupe de travail animé par le RFSA vise à apporter des réponses aux problèmes de disponibilité urgents qui se posent sur le terrain, y compris pour les espèces et usages mineurs (RFSA [sans date]). Il établit filière par filière une liste de manques thérapeutiques et les classe par ordre de priorité en fonction de leur impact sanitaire et de leur impact économique afin de concentrer les efforts sur les manques nécessitant une solution à très court terme. Les solutions proposées reposent sur des outils déjà existants (par exemple, un médicament disponible pour une autre espèce ou dans un autre pays) et des actions sont menées permettre et sécuriser l'accès à ces outils.

3. Application aux antiparasitaires internes

L'entrée en vigueur au début de l'année 2000 du règlement européen sur les LMR entraîne la disparition d'un très large éventail de molécules anthelminthiques et antiprotozoaires, parmi lesquelles notamment les dérivés d'acridine, la majorité des antimoniaux, les arsénicaux, les

nitrofuranes, les organochlorés et organophosphorés ou encore la phénothiazine (CVMP 2000). Cette réduction drastique, bien que partiellement remplacée par de nouvelles familles de molécules (endectocides, triazinones, halofuginone, clorsulone, praziquantel, monépanel, nitroscanate et emodepside), laisse de grands vides dans la pharmacie antiparasitaire.

Ces manques sont principalement signalés pour les espèces et indications mineures (MUMS). Ainsi, l'AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) et l'ANMV (Agence Nationale du Médicament Vétérinaire) réalisent conjointement un rapport sur la disponibilité du médicament vétérinaire en 2004, qui fait état d'une situation préoccupante en constatant les options thérapeutiques trop peu nombreuses voire nulles pour les ovins laitiers, caprins, lapins et volailles notamment. Si cette situation est commune à l'ensemble de la pharmacopée vétérinaire, elle est d'autant plus remarquée parmi les antiparasitaires internes, avec un grand nombre d'indications laissées sans solutions thérapeutiques (Moulin et al. 2004; Dehaumont, Moulin 2005).

Les bovins constituent l'espèce pour laquelle la pharmacopée antiparasitaire est la plus large, avec plus de 60 noms déposés auxquels vient s'ajouter la grande variété de gamme disponible pour une même spécialité (Annexe 3). Ce constat peut être relié à l'importance du cheptel bovin français, qui est le premier cheptel européen avec plus de 18 millions de bêtes. Plusieurs manques thérapeutiques sont néanmoins identifiés pour cette espèce, et concernent des indications mineures comme la paramphistomose ou la besnoitiose.

La situation chez les équidés est différente, puisque le statut de ces animaux est à part dans la législation française, avec une limite entre l'animal de rente et l'animal de loisir non liée à l'espèce mais à son usage et au choix du propriétaire. Du fait de ce caractère unique, les manques thérapeutiques sont moins étudiés dans cette espèce (Moulin et al. 2004). On observe néanmoins un large choix dans les spécialités mais pas dans les molécules, puisque seuls le fenbendazole, le praziquantel, le pyrantel et quelques endectocides ont faits leur place sur ce marché. Aucune AMM n'est enregistrée pour des antiprotozoaires chez les équidés.

Enfin, la situation des chiens et chats est certainement la plus confortable grâce à un éventail de choix très large, tant en termes de molécules que de galéniques, pour s'adapter au mieux aux besoins et aux attentes de l'utilisateur. La disponibilité chez ces espèces est donc largement satisfaisante aujourd'hui, bien à l'opposé des problématiques émergentes de disponibilité pour les NACs, qui font face à la fois à un manque de principes actifs et à des conditionnements souvent inadaptés.

La principale conséquence de ces manques est l'apparition depuis l'application du règlement LMR de pratiques d'élevage frauduleuses ou sans fondement scientifique pour compenser l'étroitesse du spectre antiparasitaire interne. Ces derniers sont mis en évidence dans l'Annexe 5, dans laquelle on observe l'absence d'option thérapeutiques pour un certain nombre d'indications. On citera notamment le non-respect du temps d'attente pour les viandes et abats à appliquer après l'emploi de l'imidocarbe, et en particulier pour les équidés chez lesquels il est employé dans le cadre de la cascade. Le délai imposé par l'AMM est en effet particulièrement long (213 jours), ce qui induit des oublis ou même des fraudes volontaires entraînant un abattage précoce des animaux en priorisant les critères économiques au respect des temps d'attentes. Le cas de la paromomycine est différent, mais illustre aussi les dérives qui surviennent comme conséquences de manques thérapeutiques. C'est une molécule antibactérienne largement employée chez les ruminants contre la cryptosporidiose, et ce malgré l'absence de mention de cette indication dans les AMM ou même de recommandations scientifiques justifiant cette pratique (Moulin et al. 2004; RFSa 2021).

Si les deux cas cités ici concernent le traitement de protozooses, les helminthiases sont elles aussi largement représentées dans les manques thérapeutiques identifiés par le RFSa et regroupées dans le Tableau XII ci-dessous. Ce dernier illustre bien l'importance des progrès qui restent à prévoir pour assurer une disponibilité satisfaisante chez l'ensemble des espèces et pour la totalité des parasitoses internes.

Tableau XII - Manques thérapeutiques identifiés par le RFSa en matière d'antiparasitaires externes et d'antifongiques entre 2018 et 2021 (d'après (RFSa 2021))

FILIERE	PARASITOSE	PROBLÈME	ALTERNATIVES	NIVEAU DE PRÉOCCUPATION
Bovins	Paramphistome	Pas d'AMM pour cette indication : dose d'oxyclozanide différente de celle nécessaire pour traiter la fasciolose	Oxyclozanide dans le cadre de la cascade	Majeur
	Petite douve	Pas d'AMM bovins	Nétobimin dans le cadre de la cascade, mais AMM dicrocoeliose uniquement chez les ovins	Majeur
	Cryptosporidies	Manque de traitements curatifs avec une AMM Utilisation abusive hors AMM de la paromomycine	Halofuginone : 5 AMM bovins en prévention ou réduction de la diarrhée uniquement Pansements digestifs au kaolin ou au charbon	Majeur Aucune solution thérapeutique identifiée
	<i>Besnoitia sp.</i>	Pas d'AMM bovins, utilisation de sulfamides à dose élevée (présentations inadaptées) Plan d'éradication en cours	Pas de vaccin disponible en Europe	Majeur Aucune solution thérapeutique identifiée
	Babésies	Un seul médicament avec AMM : temps d'attente trop long souvent non respecté, ruptures laboratoire récurrentes	Traitement individuel avec utilisation préventive pour les jeunes animaux Traitement contre les tiques	Mineur
Petits ruminants	Strongles	Retours terrains d'inefficacité des benzimidazoles, du lévamisole et de l'éprinomectine : phénomènes de résistance Choix thérapeutique restreint, surtout chez les animaux producteurs de lait destinés à la consommation humaine : la LMR lait existe mais il manque les études de résidus pour déterminer les temps d'attente	Nouvelle AMM en novembre 2020 pour de l'éprinomectine injectable, intéressante uniquement en l'absence de résistances	Majeur chez les ovins et les caprins

	Cestodes	Spécialité disponible trop concentrée pour être employée chez les jeunes, et manque d'efficacité car volume trop faible	Aucune alternative	Mineur
	Cryptosporidies	Toxicité de l'halofuginone sur les chevreaux et de la paromomycine sur les agneaux	Paromomycine et halofuginone dans le cadre de la cascade	Majeur chez les ovins et caprins
	Babésies	Pas de médicament avec AMM, le temps d'attente de la spécialité bovine est trop long	Une seule spécialité avec AMM bovins	Mineur
Équidés	Babésies	Pas d'AMM équidés	Une spécialité avec AMM bovins mais temps d'attente trop longue	Moyen
Volailles	<i>Histomonas sp.</i>	Aucune spécialité efficace disponible	Aucune alternative	Majeur
	Coccidies (poulet de chair standard)	Pas d'AMM disponible	Vaccination : trois AMM disponibles	Mineur
	Cestodes (poules pondeuses et reproductrices)	Pas d'AMM disponible Absence de LMR oeufs	Utilisation de praziquantel dans la cascade avec temps d'attente forfaitaire pour les reproductrices uniquement	Mineur
Lapins	Coccidies	Additifs alimentaires disponibles avec temps d'attente long	Études complémentaires pour sécuriser la prescription	Mineur
	Oxyures	Pas d'AMM disponible	Utilisation de benzimidazoles dans la cascade mais temps d'attente forfaitaires et galéniques incompatibles avec le mode d'élevage	Mineur
Carnivores	<i>Toxocara sp.</i>	Manque de spécialités nématocides seules pour lutter contre la zoonose	Aucune alternative	Mineur

II. LA TOXICITÉ DES ANTIPARASITAIRES

A. Pour l'animal

1. Toxicité des molécules antiparasitaires internes

Chaque substance active sur les organismes présente des effets secondaires, et les antiparasitaires n'y font pas exception. Le mode d'action de chacune des familles ou molécules antiparasitaires possède une influence sur sa toxicité chez l'animal. Néanmoins, certains des effets secondaires les plus fréquents sont communs à la plupart des substances.

1.1. Toxicité générale

La toxicité des antiparasitaires pour l'animal peut se manifester sous différentes formes, le plus souvent en surdosage mais parfois dès l'administration de la dose thérapeutique. En 2016, 9.7% des déclarations de pharmacovigilance chez les bovins concernent des antiparasitaires internes, contre 26.1% des enregistrements chez les ovins et 26.3% chez les caprins, le plus souvent pour des effets indésirables graves avec une mortalité rapportée dans 50% des cas (Fresnay 2018). Trois grandes fonctions sont majoritairement atteintes, ce qui nous permet de regrouper les effets les plus fréquents ainsi : toxicité digestive au sens large, toxicité neurologique et neuromusculaire et atteinte cardio-pulmonaire, en ajoutant le cas particulier des réactions locales au point d'injection.

La toxicité digestive est la plus largement rencontrée chez les antiparasitaires internes, et ce quelle que soit leur voie d'administration. Elle peut être liée soit à l'action directe du médicament sur l'organisme, soit secondaire à la lyse des parasites, qui entraîne une libération massive de toxines et peut provoquer des réactions de type allergique. Selon les molécules, on peut observer des effets allant de l'hypersalivation et l'anorexie à des coliques violentes mais passagères du cheval, en passant par des manifestations de type diarrhées, vomissements et perte de poids. Chez les antiparasitaires récents, ces effets secondaires sont occasionnels et peu intenses, ce qui dénote une claire amélioration en comparaison aux molécules anciennes évoquées dans la section I.A. de la partie 1 (O'Brien 1970; Petit 1993; Gupta 2018; Anses 2021).

L'apparition possible de signes neurologiques et neuromusculaires est mentionnée pour un grand nombre d'antiparasitaires internes. Les tableaux cliniques possibles sont très variables, mais on distingue deux grands types de syndromes. Le tableau clinique en « hyper » se traduit par des signes divers tels qu'une hyperexcitabilité, une hyperesthésie, une incoordination des trémulations musculaires, et pouvant aller jusqu'à une tétanie ou un pédalage. Un grand nombre d'antiparasitaires internes sont concernés, avec une variation majeure dans la fréquence de l'apparition de ces signes : arécoline, nitrofuranes, organochlorés et organophosphorés pour les anciennes familles, avec des effets fréquents à très fréquents ; diamidines, isoquinolines, imidazoles ou endectocides pour les molécules récentes, présentant des effets rares à très rares à dose thérapeutique. A l'opposé, le tableau clinique en « hypo » est exprimé par un abattement, une prostration, une faiblesse générale, une ataxie, une torpeur voire une paralysie ou un coma. Il concerne majoritairement les

benzimidazoles et les nitroimidazoles, avec une fréquence rare à très rare (O'Brien 1970; Alles 1974b; Amalric 1976b; Petit 1993; Gupta 2018; Anses 2021).

Enfin, des effets cardiaques ou respiratoires peuvent être observés sur les animaux traités aux antiparasitaires internes, manifestés principalement par une tachycardie ou au contraire une bradycardie, une polypnée voire une dyspnée. On les observe majoritairement lors du traitement d'affections parasitaires touchant les compartiments cardiaque, vasculaire ou pulmonaire. Ainsi, ce type d'effet peut être exprimé après l'administration d'imidocarbe, de mélarsomine, des tétrahydropyrimidines, de certains benzimidazoles, de tétramisole ou de méthyridine, ces deux dernières substances étant désormais absente de la pharmacopée. On les retrouve aussi dans les effets secondaires rares du niclosamide (O'Brien 1970; Gupta 2018; Anses 2021).

N'oublions pas de mentionner les réactions locales, souvent plus fréquentes que les autres effets toxiques cités, qui peuvent se manifester pour chaque substance administrée par voie injectable sous-cutanée majoritairement, ou plus rarement intramusculaire. Elles concernent l'apparition d'un œdème local de sévérité variable selon les cas, de rougeurs ou irritations, de démangeaisons, de pellicules, squames ou modifications du poil pouvant aller jusqu'à une dépilation, et occasionnellement de tremblements de la peau en regard de l'injection. La plupart du temps, ces manifestations sont bénignes et transitoires, et rétrocedent en quelques heures à quelques jours. Les injections intramusculaires peuvent être associées à des myosites sur le lieu d'injection, comme c'est le cas notamment pour la méthyridine, désormais abandonnée.

L'ensemble de ces phénomènes constitue le tableau clinique classique des antiparasitaires internes, avec de grandes variations dans la répartition des signes et dans leur intensité d'une famille à l'autre. Dans le cas des molécules anciennes, la sévérité de ces manifestations peut aller jusqu'au coma ou à la mort de l'animal, ce qui a motivé le remplacement de celles-ci par de nouveaux produits plus sécuritaires.

1.2. Toxicités spécifiques d'organes

En dehors de ces grandes toxicités communes à la majorité des familles antiparasitaires, on retrouve certaines spécificités propres à chaque molécule et à chaque espèce. Ainsi, nous mentionnerons les organochlorés, et en particulier le dichlorphène, pour lesquels la toxicité est croissante selon qu'on l'utilise sur les ruminants, les chiens ou les chats, qui sont les plus sensibles. Nous avons tenté de regrouper dans le Tableau XIII ci-après les divers effets spécifiques de chaque molécule.

Tableau XIII - Toxicité spécifique d'organes des antiparasitaires internes, d'après O'BRIEN (1970), GUPTA (2018) et l'Index des Médicaments Vétérinaires (ANSES, 2021)

ORGANES CIBLES OU FONCTIONS ATTEINTES	EFFETS TOXIQUES ET MOLÉCULES ASSOCIÉES
Système musculosquelettique	- Ralentissement de la croissance : ronidazole
Cellules sanguines	- Troubles hémolytiques : nitrofuranes (apparition d'un syndrome purpura), phénothiazine - Leucopénie : métronidazole - Cyanose par défaut de transport d'O ₂ : méthyridine
Métabolisme	- Hypoglycémie : pentamidine - Hypocalcémie : tétrachlorure de carbone - Carences en thiamine : amprolium
Choc type anaphylactique	- Phénamidine, ivermectine
Système nerveux	- Cécité : organochlorés, nitrofuranes
Peau et phanères	- Alopécie généralisée : cambendazole - Photosensibilisation : extraits de fougère mâle
Foie	- Hépatotoxicité : organochlorés, organophosphorés, métronidazole
Système digestif	- Ulcères de la caillette et du réticulum : parbendazole
Arbre respiratoire	- Bronchospasme : organophosphorés

L'apparition de ces phénomènes toxiques varie selon la dose et l'espèce, mais il est important pour le praticien de les garder à l'esprit lors du choix du traitement.

2. Conditions d'apparition de la toxicité

Les intoxications aux antiparasitaires peuvent survenir dans différents cas de figure, plus ou moins fréquents selon les espèces. Si la majorité d'entre eux peut désormais être considérée comme peu à moyennement toxique, ce n'est pas le cas des molécules employées en 1970.

On distingue différents cas d'apparition de la toxicité. D'abord, on note celui des effets secondaires, qui se produisent à dose thérapeutiques mais qui associent l'usage de la molécule à une ou des réactions adverses non désirées. Viennent ensuite les intoxications purement accidentelles, majoritairement réservées aux animaux de compagnie, puisqu'elles consistent en l'ingestion ou plus largement la mise en contact spontanée de l'animal avec la substance toxique. On peut aussi retrouver des erreurs de voie d'administration ou de molécule, ou encore l'emploi d'une substance chez une espèce non prévue par le fabricant. Le cas des intoxications secondaires à des préparations de mauvaise qualité est désormais presque inexistant, mais est un motif fréquent en 1970 à cause notamment de l'absence d'encadrement législatif de la production et de la distribution du médicament vétérinaire (Jaussaud 1982).

Le cas des intoxications dites « d'origine thérapeutique » est à mentionner, car il entre en écho avec les problèmes de disponibilité du médicament évoqués dans la partie II.I.D de ce chapitre, notamment pour le cas des maladies et espèces mineures. Ainsi, de nombreux médicaments antiparasitaires sont encore employés « hors AMM » chez les MUMS, avec des adaptations de doses et de galéniques qui sont à la discrétion du vétérinaire voire du propriétaire. On citera notamment l'emploi courant en pratique de médicaments anthelminthiques destinés aux bovins chez les caprins,

ou de pipettes destinées aux carnivores domestiques chez les Nouveaux Animaux de Compagnie (NAC), grâce à l'emploi de la règle de la cascade permettant l'utilisation de médicaments vétérinaires hors AMM chez des espèces mineures. Néanmoins, ces transpositions ne sont pas sans risque pour la santé de l'animal traité, puisque la toxicité spécifique d'espèce n'est pas étudiée (Jaussaud 1982).

3. Étude des index thérapeutiques des antiparasitaires internes

On définit l'index thérapeutique (IT) d'un médicament, ou marge thérapeutique, comme le rapport de la Dose Létale 50 (DL50), qui correspond à la quantité de principe actif entraînant une mortalité chez 50% des individus, et de la dose efficace 50 (DE50), soit la quantité nécessaire à obtenir les effets thérapeutiques attendus chez 50% de la population. On obtient le calcul suivant :

$$IT = \frac{DL50}{DE50}$$

Cet index thérapeutique permet d'évaluer le danger associé à une molécule donnée chez une espèce précise. Grâce à ces calculs, on peut ainsi classer les molécules selon leur toxicité, en comparant les valeurs obtenues pour une même espèce. C'est le travail que nous avons tenté de fournir pour construire le Tableau XIV, afin de classer les molécules précédemment évoquées selon trois catégories : les substances fortement toxiques, présentant un index thérapeutique inférieur à deux chez une ou plusieurs espèces ; les substances d'une toxicité moyenne, avec un index thérapeutique variant entre deux et dix ; et enfin les molécules les plus sécuritaires avec des index supérieurs à dix.

Tableau XIV - Classification de quelques molécules antiparasitaires internes selon leur index thérapeutique, d'après O'BRIEN (1970), GUPTA (2018) et l'Index des Médicaments Vétérinaires (ANSES, 2021)

MOLÉCULES TRÈS FORTEMENT TOXIQUES <i>IT < 2</i>	MOLÉCULES MOYENNEMENT TOXIQUES <i>2 < IT < 10</i>	MOLÉCULES FAIBLEMENT TOXIQUES <i>IT > 10</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Arsénicaux - Diamidines anciennes - Extraits végétaux : noix d'arec, extrait étheré de fougère mâle - Nitrofuranes - Organochlorés : dichlorophène, bithionol, tétrachlorure de carbone - Tétramisole 	<ul style="list-style-type: none"> - Benzimidazoles : parbendazole, cambendazole - Bunamidine - Étain et dérivés - Lévamisole - Méthyridine - Organochlorés : dichlorvos - Organophosphorés : haloxon - Pipérazine - Pyrantel - Sulfamides 	<ul style="list-style-type: none"> - Benzimidazoles : mébendazole, thiabendazole, fenbendazole - Diclazuril - Endectocides - Monépantel - Nitroimidazoles - Praziquantel - Salicylanilides

Il est évident à la lecture de ce tableau que la première catégorie des molécules très fortement toxique ne contient que des substances dont l'usage en tant que médicament antiparasitaire vétérinaire est désormais prohibé. La découverte de nouvelles substances anthelminthiques et antiprotozoaires, en offrant des alternatives thérapeutiques plus sécuritaires, permet l'abandon de ces substances toxiques pour l'animal et offre la possibilité d'options thérapeutiques plus éthiques.

B. Pour l'humain : manipulateur ou consommateur

1. Pour le consommateur de denrées d'origine animale

La sécurité du consommateur de produits animaux est au cœur des préoccupations concernant l'usage des antiparasitaires chez les animaux de rente. Elle est d'ailleurs à l'origine de la loi de mai 1975 sur la pharmacie vétérinaire, qui introduit les notions de Limite Maximale de Résidus (LMR) et de temps d'attente afin d'assurer la sécurité des aliments et des denrées d'origine animale.

En 1970, un grand nombre de molécules utilisées contre les parasitoses internes présentent un risque pour la santé humaine, car les résidus dans les produits animaux sont élevés, particulièrement dangereux ou encore modifient fortement les qualités gustatives des produits, comme c'est le cas pour certains organochlorés qui donnent une « odeur de camphre » à la viande et un « goût désagréable » au lait (Dannonay 1968b; Pia 1971b). Si la loi de mai 1975 n'est pas encore entrée en vigueur, la prise de conscience de l'importance des résidus sur la santé humaine est déjà présente. Nous pouvons citer notamment le cas des benzimidazoles, dont les effets tératogènes et embryotoxiques peuvent présenter un danger pour la santé humaine, et pour lesquels il est préconisé d'opter pour des délais d'attente pour la viande variant de six à 21 jours. Le thiabendazole et le fenbendazole font exception à ces recommandations, car la dose de résidus évaluée dans la viande est jugée suffisamment inférieure à la dose journalière recommandée pour l'Homme (Amalric 1976b). Les recommandations de respect de temps d'attente concernent aussi certaines autres molécules, comme le nitroxinil ou les arsénicaux, pour lesquels la période d'attente recommandée varie de 5 à 56 jours (Lauranceau 1969; Patriat 1971b). Néanmoins, en l'absence d'un cadre législatif précis, l'évaluation de ces durées est laissée à la libre estimation du vétérinaire prescripteur.

Actuellement, le respect des temps d'attente imposés par la réglementation permet l'obtention d'un niveau de sécurité des aliments satisfaisant. L'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) rapporte des niveaux de contamination très faibles dans toute l'Europe. Concernant les anthelminthiques, ces taux sont inférieurs à 0.1% pour toutes les espèces de rente à l'exception des petits ruminants avec un taux à 0.48% et des équidés avec une valeur de 0.8%. Cette différence peut être mise en lien avec la nécessité chez ces espèces d'employer la règle de la cascade et donc d'imposer des temps d'attente plus longs, plus difficile à respecter. Les anticoccidiens sont eux en net progrès depuis 2009, avec une baisse des taux de contamination sous la barre des 0.05% en 2019, probablement lié à une prise de conscience collective de la filière. Le risque lié aux antiparasitaires internes pour la sécurité du consommateur de denrées d'origine animale est donc très faible et maîtrisé (European Food Safety Authority 2021).

2. Pour l'utilisateur d'antiparasitaires internes

2.1. Circonstances de l'exposition

L'utilisateur du médicament est défini comme « une personne susceptible d'être en contact avec le médicament vétérinaire » (Royer 2008). Une partie du dossier d'AMM lui est entièrement consacrée. Il s'agit de l'étude d'évaluation et de gestion du risque raisonnée (User Risk Assessment), qui vise d'abord à déterminer les risques d'exposition. Cette dernière peut survenir soit avant l'administration du médicament, au moment de la reconstitution par exemple, pendant l'administration, ou après,

notamment par contact avec les animaux traités. Différentes voies d'exposition sont possibles et dépendent notamment du caractère accidentel de celle-ci ou au contraire banal dans le cadre normal d'utilisation du médicament (Royer 2008; Anses 2019).

La forme pharmaceutique des antiparasitaires influe aussi sur cette exposition. Pour les formes par voie orale, qu'elles soient solides ou buvable, le principal risque se trouve dans le contact direct avec la peau, et secondairement par ingestion des résidus déposés sur les doigts. Le risque de la forme injectable se trouve principalement dans l'étape de reconstitution s'il y en a une, avec possibilité de contact direct avec le produit, et par auto-injection accidentelle (Anses 2019).

Actuellement, les formes pharmaceutiques des antiparasitaires internes les plus à risque pour les utilisateurs sont les spot-on et les pour-on. Largement employés de nos jours pour leur facilité d'emploi, ce sont des produits concentrés capables d'un passage transcutané rapide. Bien que la plupart des spécialités soient formulées de telle sorte que l'utilisateur n'entre théoriquement jamais en contact avec le contenant, la contamination reste probable. Elle peut avoir lieu avant l'usage en cas de défaillance du matériel entraînant des fuites de substance, lors de l'administration par des éclaboussures ou la mise en suspension de microgouttelettes, ou encore une fois le traitement appliqué par contact direct avec les animaux ou avec les surfaces contaminées (exemple : le chat qui monte sur le canapé après avoir reçu sa pipette) (Anses 2016; 2019).

2.2. Conséquences de l'exposition

L'évaluation des conséquences associées à une exposition aux médicaments antiparasitaires vétérinaires chez l'Homme passe dans un premier temps par la création en 1992 et le maintien d'un réseau de pharmacovigilance, chargé d'enregistrer les cas déclarés d'exposition humaine aux médicaments vétérinaires et d'attribuer la probabilité du rapport de causalité entre l'exposition et les effets rapportés (Royer 2008; Enriquez 2008). Ces résultats sont ensuite analysés par l'ANSES pour étudier l'impact des médicaments vétérinaires sur la santé humaine.

Ainsi, en 2019, les antiparasitaires sont la plus grande source d'exposition accidentelle avec 37% des cas recensés, et sont très largement prédominés par les ectoparasitocides. Les anthelminthiques concernent 7.2% des appels seulement, et l'on tombe à 1.7% pour chacune des classes anthelminthiques et antiprotozoaires. La très large majorité des médicaments intéressés est destinée aux animaux de rente. Les effets indésirables rapportés sont en lien avec la voie d'exposition et concernent principalement des signes d'irritation cutanée, oculaire ou respiratoire (Anses 2019).

2.3. Prise en compte du risque et établissement de précautions particulières destinées à l'utilisateur

L'importance de ce risque est mesurée et prise en compte dès 1992 en Europe à travers la parution de la Directive EEC1992/18 et suivantes. Au sein de la partie « User Risk Assessment » du dossier d'AMM, le laboratoire doit estimer l'exposition à la substance, identifier le ou les effets indésirables locaux ou systémiques pouvant survenir puis caractériser le risque dans chaque scénario. Pour cela, il

détermine la Dose Sans Effet Indésirable (DSEI), qui combinée à l'exposition permet d'estimer la Marge d'Exposition (MOE) selon le calcul suivant :

$$MOE = \frac{DSEI}{Exposition}$$

La marge d'exposition est ensuite comparée à une marge de sécurité conservatrice, préalablement fixée entre dix et cent selon les scénarii. Si elle est supérieure à cette valeur seuil, alors le risque est jugé acceptable. Si elle est inférieure de peu, des modifications peuvent être suggérées au dossier d'AMM pour prendre en compte ce risque. Un ensemble de mesures de sécurité peut alors être envisageable et inscrit dans les notices des médicaments : restriction d'usage aux professionnels du médicament, port d'équipements de protection, mesures d'hygiène à appliquer (Royer 2008).

Ainsi, « le port de vêtements de protection adéquats, notamment de gants imperméables, est conseillé lors de l'utilisation » de *Ivomec ND* pour-on, et il est conseillé de « bien aérer les locaux pendant et après l'application » du *Nemisol ND* transcutané. Des mesures similaires peuvent être proposées aux propriétaires d'animaux de compagnie, comme de « Veiller à ce que les enfants n'aient pas de contact intensif prolongé (par exemple pendant leur sommeil) avec les chats traités pendant les 24 heures suivant l'application » du *Profender ND* spot-on (Anses 2021).

2.4. L'importance de l'information de l'utilisateur

Malgré les précautions prises conjointement par les autorités de santé françaises et européennes et les laboratoires commercialisant les antiparasitaires vétérinaires, les précautions d'emploi ne sont pas toujours correctement respectées par les utilisateurs. Les justifications de ce non-respect des précautions fournies sont variables : niveau de contrainte associé aux mesures de protection ou aux équipements jugé trop élevé, absence de disponibilité desdits équipements, sous-estimation ou ignorance des risques par l'utilisateur. Au besoin, des campagnes d'information réalisées par les laboratoires commercialisant les médicaments en cause peuvent être demandées par les autorités compétentes (Anses 2016; 2019).

Ainsi, si la mise à disposition de l'information pour l'utilisateur est un facteur primordial pour la réduction des risques d'exposition, son adhésion et sa coopération sont essentielles à la réduction des risques qui le concernent. Le rôle du vétérinaire dans cet accès aux informations et dans le conseil est indiscutable et lourd de responsabilités, mais fortement entravé par la mise à disposition du médicament antiparasitaire dans de nombreux autres endroits, comme des animaleries, des grandes surfaces voire des pharmacies en ligne.

C. Pour l'environnement

1. Reconnaissance des risques écotoxicologiques

1.1. Mise en place du cadre législatif

La prise de conscience au niveau mondial de l'effet des substances pesticides sur l'environnement débute dans les années 1960 avec la publication remarquée de l'ouvrage *Silent Spring* de la biologiste Rachel Carson, dans lequel elle traite de l'impact négatif de ces produits sur les oiseaux. Néanmoins, il faut attendre les années 1980 pour voir la publication des premières études sur l'effets des antiparasitaires vétérinaires sur l'environnement (Lumaret, Kadiri 2018a), puis les années 1990 pour l'introduction de la notion d'écotoxicité dans la législation européenne (Imbs-Viallet 2007).

En 1992, la Commission européenne publie la directive 92/18/CEE qui impose pour la première fois l'évaluation de l'écotoxicité avant la mise sur le marché de nouvelles spécialités, à l'exception des médicaments génériques (Imbs-Viallet 2007). Il faut ensuite attendre 1997 pour que le CVMP précise les éléments attendus dans les études d'écotoxicité.

En 2020, les études de l'écotoxicité sont réglementées par la directive 2001/82/CE amendée par la directive 2004/28/CE. L'écotoxicité est considérée comme un paramètre de la balance bénéfico-risque et elle peut être à ce titre un motif de rejet d'une demande d'AMM. L'évaluation de l'écotoxicité est par ailleurs obligatoire pour toute nouvelle demande d'autorisation, y compris pour les génériques, ainsi que les extensions d'indication (Imbs-Viallet 2007). Ces études doivent suivre la ligne directrice européenne EMEA/CVMP/ERA/418282/2005, qui regroupe deux lignes directrices définies au niveau international par le VICH (Veterinary International Conference on Harmonization).

1.2. Procédures d'étude de l'impact écotoxicologique imposées pour l'octroi des AMM

L'étude de l'écotoxicité se déroule en deux phases successives qui correspondent à des niveaux de complexité croissante. Elle s'applique à chaque principe actif contenu dans le médicament proposé.

La première phase consiste en une évaluation de l'exposition de l'environnement au médicament. Elle se déroule selon l'arbre décisionnel présenté dans la Figure 18. On notera que les spécialités à destination des animaux de compagnie sont systématiquement exemptées d'études écotoxicologiques au premier abord car ils représentent un faible volume de vente par rapport aux animaux de rente, l'exposition est de fait considérée comme négligeable. Le CVMP se réserve toutefois le droit de demander des études plus approfondies (Imbs-Viallet 2007; Amar 2015). En revanche, les molécules antiparasitaires à destination des ruminants et des équidés font systématiquement l'objet d'études poussées en deuxième phase. Pour les autres cas de figure, le laboratoire est chargé d'estimer la concentration prévisible de la substance dans le sol (PEC_{sol}) en considérant le pire scénario probable. Si la PEC_{sol} est inférieure à 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, le médicament peut être exempté des études de la phase 2.

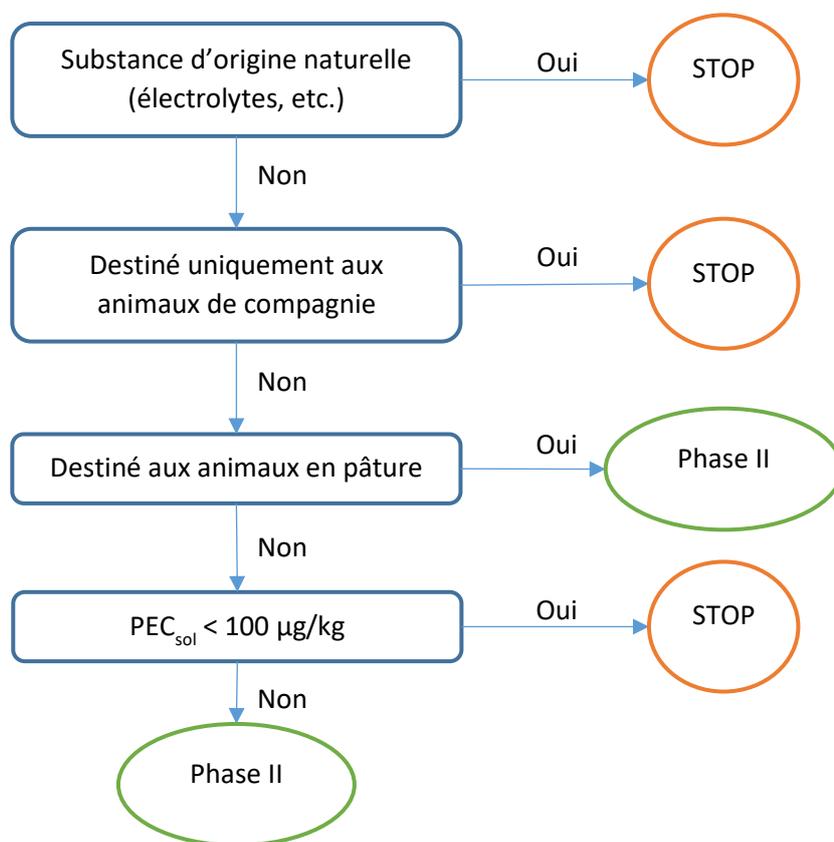


Figure 18 - Version simplifiée de l'arbre décisionnel de la Phase I de la méthode VICH, d'après IMBS-VIALLET (2008)

La phase deux concerne ensuite l'évaluation du danger associé à ces expositions et est subdivisée en deux étapes, le « Tiers A » puis le « Tiers B ». Elle implique la réalisation de tests évaluant l'impact de la molécule sur les différents compartiments de l'écosystème, mais aussi de tous les métabolites majeurs qui représentent au moins 10 % de la dose administrée (Imbs-Viallet 2007; Amar 2015). Il s'agit notamment de tests de mortalité ou de toxicité sur des vers de terre, des daphnies, des larves de bousiers et de mouches, ou encore des algues et des plantes (Amar 2015). Chacun de ces tests permet le calcul d'un critère d'évaluation de toxicité chez des espèces considérées comme marqueurs de leur biosphère. Ils permettent d'estimer la concentration létale pour la moitié de la population étudiée (CL50), et la concentration sans effet observé sur l'espèce étudiée (NOEC pour « no observed effect concentration »). Ces paramètres sont ensuite ajustés par des facteurs de sécurité prédéterminés variant de dix à mille, permettant d'obtenir une valeur sécuritaire vis-à-vis de l'ensemble des espèces de la biosphère étudiée et de définir la plus haute concentration de la molécule sans effet sur l'environnement (PNEC pour « predicted no effect concentration »). Enfin, on calcule le risque (RQ) associé selon la formule suivante :

$$RQ = \frac{PEC_{sol}}{PNEC}$$

Si le risque est inférieur à 1, alors il est considéré comme acceptable les études s'arrêtent là. En revanche, si le risque est supérieur à 1, alors les études du Tier B doivent être menées. Dans un premier temps, la mesure de la PEC est affinée, puis elle est suivie au besoin par la réalisation d'études de

toxicité chronique. Il peut être demandé au laboratoire de prévoir des mesures de gestion visant à réduire l'exposition de l'environnement pour atteindre un risque acceptable (Amar 2015). Ces mesures de gestion sont de plusieurs natures : port d'équipements de protection, restriction d'usage ou d'épandage, ou toute autre précaution d'emploi. Elles font l'objet d'un étiquetage spécifique et sont mentionnées dans la notice du médicament. Si le risque n'est toujours pas acceptable malgré les mesures de gestion, le médicament est considéré comme présentant un risque potentiellement grave pour l'environnement et l'AMM est refusée (Imbs-Viallet 2008; Amar 2015).

Il est à noter que le coût de ces études est important pour les laboratoires, et peut être un frein important au développement de nouveaux antiparasitaires. Si le coût de la première phase, purement théorique, peut être estimé autour de 10 000€, les dépenses associées à la seconde phase sont difficiles à évaluer car elles varient selon le nombre de molécules et de métabolites à étudier. D'après l'International Federation for Animal Health (IFAH), il faut prévoir une enveloppe moyenne de 250 000€ par principe actif, dans la mesure où le dossier est accepté sans avoir besoin des recherches approfondies du Tiers B (Imbs-Viallet 2008).

1.3. Cas particulier des substances dites préoccupantes

Le règlement européen (CE) n° 1907/2006, aussi appelé règlement REACH, est appliqué depuis 2007 pour l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et la restriction des substances chimiques commercialisées en Europe, quel que soit le domaine, y compris la pharmaceutique (Ministère de la Transition écologique 2018). Cette réglementation vise des substances dites « extrêmement préoccupantes », parmi lesquelles se trouvent les substances persistantes, bioaccumulables et toxiques (PBT) et les substances très persistantes et très bioaccumulables (vPvB).

Les caractéristiques des PBT et vPvB sont définies dans l'annexe XIII du règlement REACH (Commission européenne [sans date]; Lumaret, Kadiri 2018a) :

- Le caractère persistant correspond à une faible décomposition de la substance dans l'environnement, qui se traduit par une demi-vie de dégradation supérieure à une valeur seuil définie pour différents milieux (eau de mer, eau douce, sédiments, sol).
- Une substance est dite bioaccumulable « lorsque le facteur de bioconcentration chez les espèces aquatique est supérieur à 2 000 », c'est-à-dire que la concentration de la molécule chez une espèce proie est plus de 2 000 fois inférieure à la concentration retrouvée au niveau supérieur de la chaîne trophique.
- Une substance est dite toxique si sa concentration sans effet observé est inférieure à 0.01 mg/L pour les organismes aquatiques, ou si elle est classée comme cancérigène, mutagène sur les cellules germinales ou toxique pour la reproduction, ou si elle fait preuve d'une toxicité chronique vérifiée sur un organe cible lors d'administrations répétées.
- Les substances vPvB remplissent des critères similaires mais associés à des valeurs seuils plus élevées (Commission européenne [sans date]; Lumaret, Kadiri 2018a).

Ces substances représentent un risque fort pour les organismes aquatiques et la faune. En 2015, la réalisation d'un screening préliminaire visant l'ensemble des principes actifs de médicaments vétérinaires classe les endectocides, les salicylanilides et certains dérivés imidazolés antifongiques (clotrimazole et miconazole) comme potentiellement PBT, notamment à cause de leur caractère

lipophile marqué (Lumaret, Kadiri 2018a). Néanmoins, il est reconnu que les antiparasitaires sont essentiels pour le maintien de l'élevage conventionnel et de conditions de vie compatibles avec les exigences de bien-être chez les animaux de production. Ces substances restent donc largement employées en thérapeutique antiparasitaire, avec l'ajout dans les RCP des spécialités concernées de mises en gardes quant au caractère écotoxique et de mesures d'atténuation des risques. Le CVMP recommande notamment de faire évaluer la charge parasitaire par un vétérinaire et de ne traiter que si nécessaire. Il est également préconisé de préférer l'emploi des formes injectables dans la mesure du possible, car la posologie est deux à trois fois inférieure à celle des formulations pour-on (Lumaret, Kadiri 2018b; Igoho-Moradel 2017).

2. Impacts de l'utilisation des antiparasitaires sur l'environnement

2.1. Les familles antiparasitaires incriminées

Le caractère écotoxique intéresse principalement des molécules à visée insecticides ou acaricides comme les organophosphorés, les pyréthriinoïdes et les régulateurs de croissance. Les endectocides possèdent aussi un caractère écotoxique fort, accentué par leur rémanence. À l'heure actuelle, il s'agit cependant de la seule famille anthelminthique mise en avant par la CVMP pour son impact préoccupant sur les biotopes. Les organophosphorés anciennement employés contre les parasites internes, et notamment le dichlorvos, sont en effet interdits en France depuis le 1^{er} mai 2013 (Pioz, Vidau 2018; Lumaret, Kadiri 2018b).

L'impact des autres molécules ou familles de molécules anthelminthiques est plus faible ou moins bien documenté. La clorsulone, présente en association avec les lactones macrocycliques dans un grand nombre de spécialités, est en comparaison peu étudiée, bien qu'on lui suspecte un caractère toxique pour les vers de terre et certains diptères. S'il est admis qu'ils possèdent une certaine toxicité, les dérivés de la pipérazine et les sulfonamides ne sont que très rarement cités dans les études d'écotoxicologie. De leur côté, les benzimidazoles et pro-benzimidazoles sont considérées comme peu toxiques pour l'environnement et peu rémanentes, tout comme les salicylanilides, à l'exception du closantel cité pour des effets insecticides néfastes. Enfin, étant principalement excrétés par voie urinaire, le lévamisole et le nitroxinil n'affectent pas les insectes coprophages, mais des études approfondies sur leurs toxicités respectives vis-à-vis de la faune du sol et aquatiques manquent encore pour pouvoir adapter leur usage (Pioz, Vidau 2018; Lumaret, Kadiri 2018a).

La suite de notre exposé sur l'écotoxicité portera donc essentiellement sur les endectocides, très largement étudiés à ce sujet. Tous ne sont pas égaux : l'abamectine, abandonnée aujourd'hui, est la molécule la plus toxique de la famille, suivie par ordre décroissant par la doramectine, la plus rémanente, l'ivermectine puis l'éprinomectine. La moxidectine est classée loin derrière les autres malgré son caractère bioaccumulable reconnu. On remarquera l'absence de la milbémycine oxime dans ce comparatif, lié au fait que les molécules antiparasitaires des carnivores domestiques sont très peu étudiées pour leurs effets environnementaux (Pioz, Vidau 2018).

Le mode d'administration est une composante cruciale des effets de cette famille sur l'environnement. En effet, quand le pic d'excrétion après un emploi per os ne dure qu'une semaine et

est suivi d'une chute rapide des concentrations fécales, ce n'est pas le cas des nouvelles voies d'administration : les pour-on impliquent un niveau d'excrétion modéré pendant encore plusieurs semaines après le pic, et cette durée s'étend à plusieurs mois dans le cas des bolus intra-ruminaux. A ces rémanences chez l'animal s'ajoute une persistance importante dans l'environnement. On l'estime grâce à l'étude du temps de demi-vie dans le sol, qui est proche de 60 jours pour la majorité des endectocides. Cependant, cette durée est fortement influencée par la saison : le temps de demi-vie de l'ivermectine est ainsi estimé entre sept et quatorze jours en été contre 91 à 217 théoriques en saison hivernale. Cette grande variabilité est notamment liée à la fragilité de ces molécules face aux rayonnements du soleil (Riviere, Papich 2018; Lumaret, Kadiri 2018a; Pioz, Vidau 2018).

2.2. Les modes de contamination de l'environnement

Majoritairement excrétés par voie rectale, les lactones macrocycliques affectent principalement les bousiers et autres insectes coprophages. C'est pour cela que leur impact est essentiellement étudié chez les ruminants et les équidés, avec peu de mention des autres espèces de rente. La contamination de l'environnement se fait donc majoritairement par deux voies : d'une part l'excrétion de résidus dans les fèces qui contaminent directement les pâtures ; d'autre part, l'épandage des fumiers et lisiers sur les terres agricoles. Ces produits secondaires de l'élevage, largement employés comme engrais naturels, se retrouvent par leur nature enrichis en résidus médicamenteux et en particulier en antiparasitaires jusqu'à des concentrations pouvant atteindre deux milligrammes par kilo ; il s'agit d'ailleurs du principal mode de contamination depuis l'élevage hors-sol. La contamination des sols agricoles peut aussi se produire soit par lessivage par les eaux de pluie des pour-on directement depuis le dos des animaux, soit plus rarement par contamination directe du produit dans l'environnement lors de son application. Néanmoins, cette dernière voie de contamination terrestre est plus anecdotique, car pour des questions de facilité de contention et de toxicité intrinsèque des produits par photosensibilisation, les traitements sont majoritairement appliqués en bâtiment (Bruxaux 2013; Lumaret, Kadiri 2018b).

A cette contamination par voie terrestre s'ajoute la libération de résidus dans le milieu aquatique. Majoritairement causée par l'aquaculture, elle est aggravée par l'impact de l'élevage des ruminants notamment. Si l'excrétion directe via les urines est plus anecdotique pour les endectocides, certaines autres molécules moins toxiques comme le lévamisole ou le nitroxinil restent concernées. Les principales sources de contamination du compartiment aquatique sont les pour-on, par le phénomène de lessivage évoqué plus haut, et les mauvaises pratiques de gestion et d'élimination des emballages primaires des antiparasitaires (Lumaret, Kadiri 2018b; Moriniaux 2019).

Enfin, on pourra mentionner une contamination par voie aérienne, bien moins importante en termes de concentrations globales de résidus mais présentant des conséquences majeures sur les insectes pollinisateurs. L'application des antiparasitaires en pour-on à l'aide de pistolets applicateurs entraîne la formation de microgouttelettes de produit qui sont dispersées par les courants aériens et peuvent se déposer sur les surfaces des bâtiments ou sur la flore mellifère. La contamination des insectes pollinisateurs se fait ensuite soit par ingestion directe des molécules lors du butinage, soit directement par contact avec des surfaces contaminées (Pioz, Vidau 2018).

Une fois ces produits libérés dans l'environnement, ils circulent à travers les compartiments de l'écosystème par différents biais (Figure 19). D'abord, l'action de la faune coprophage, et en particulier

les bousiers, permet la dégradation et l'enfouissement des déjections animales et des fumiers. Les eaux de pluie vont ensuite permettre la diffusion de ces molécules dans le sol par imbibition et avec l'aide de la microfaune du sol, puis dans les eaux souterraines. Des phénomènes combinés de lixiviation depuis le sol et de ruissellement depuis la surface chargent les cours d'eau et les plans d'eau en résidus. Une fois ces résidus dispersés dans les différents compartiments, la contamination de la microfaune terrestre se fait par ingestion ou par contact, les insectes pollinisateurs étant particulièrement attirés par les eaux enrichies en substrats organiques. En ce qui concerne les organismes aquatiques, les premiers touchés sont les mollusques filtrateurs, car les endectocides, peu solubles dans l'eau, se fixent préférentiellement aux particules en suspension dans les cours d'eau. Des contaminations secondaires peuvent enfin avoir lieu par transfert vertical le long des chaînes trophiques, avec une amplification notable pour les substances bioaccumulables. (Lumaret, Kadiri 2018b; Pioz, Vidau 2018; Moriniaux 2019).

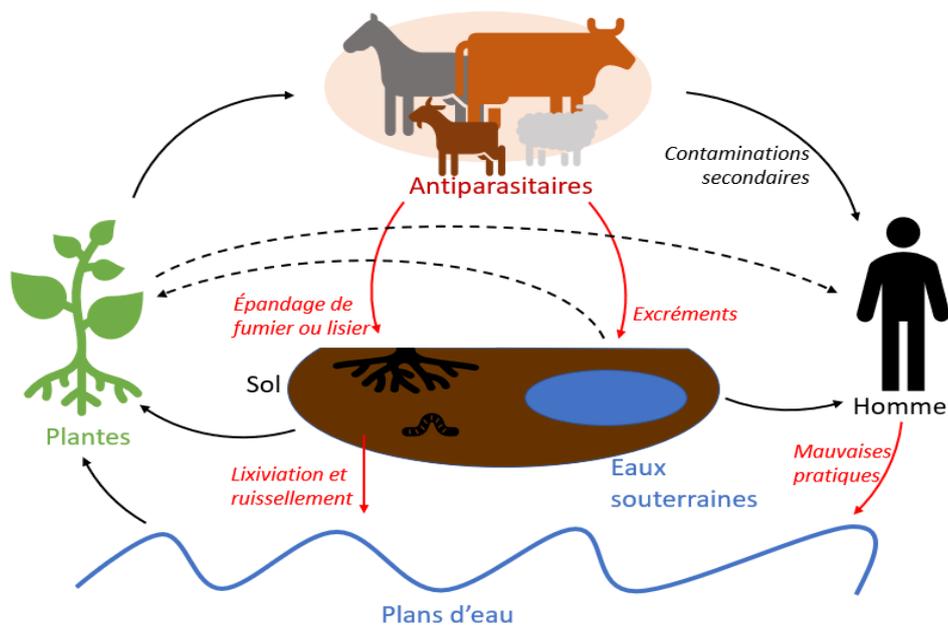


Figure 19 - Transfert des antiparasitaires à travers les différents compartiments de l'écosystème, d'après LUMARET et KADIRI (2008)

2.3. Conséquences sur la faune non-cible

Comme évoqué précédemment, les antiparasitaires incriminés, et en particulier les endectocides, produisent un effet toxique sur les insectes coprophages et pollinisateurs, la microfaune du sol et les mollusques filtrateurs des plans d'eau. Les vagues de mortalité chez ces espèces correspondent aux périodes clefs du traitement antiparasitaire des ruminants et des équidés : à l'équinoxe vernal pour les équidés principalement, au solstice d'été après le début de la saison de pâture, au début de l'automne puis à la rentrée à l'étable pour l'hiver. Ces effets sur la faune non-cible sont lourds de conséquences pour la vie des écosystèmes.

Tout d'abord, la réduction importante des populations d'invertébrés à la suite de leur intoxication par les résidus antiparasitaires entraîne une diminution parfois drastique des ressources alimentaires.

En effet, la répartition de ces phénomènes dans le temps comme évoqué ci-dessus entraîne une chute rapide du nombre d'invertébrés disponibles dans le milieu à des moments critiques de l'année, en particulier en période sèche et à l'arrivée de l'hiver, périodes pendant lesquelles on observe aussi une raréfaction des ressources végétales. Un grand nombre d'espèces naturellement prédateurs de ces invertébrés sont alors impactées, majoritairement des oiseaux, des poissons et des petits mammifères : hérissons, taupes, musaraignes, blaireaux, mais aussi chauve-souris. Malgré l'absence de toxicité directe des résidus pour ces espèces grâce à des concentrations trop faibles, ils perturbent l'ensemble des écosystèmes en décimant le premier niveau des chaînes trophiques (Lumaret, Kadiri 2018b; Bruxaux 2013).

La disparition des insectes coprophages présente aussi un impact indirect sur les surfaces agricoles au sens large, et ce malgré que l'impact direct mesuré sur la flore soit négligeable. En effet, leur mortalité implique une réduction voire, dans les cas les plus extrêmes, une absence de dégradations des fèces et des épandages. On peut alors diviser les conséquences en deux aspects. D'une part, l'absence de dégradations des bouses ou des crottins entraîne l'apparition de zones de refus, qui par leur multiplication viennent réduire la surface utile des pâtures et donc les rendements pour les agriculteurs. D'autre part, les phénomènes de dégradation des fèces sont essentiels à l'enrichissement des sols agricoles : ils permettent leur minéralisation et notamment l'accroissement de stockage du calcium, la fixation de l'azote, l'acquisition d'une macroporosité du terrain grâce aux galeries creusées par les coprophages et donc l'absorption de carbone inorganique, ou encore l'enfouissement mécanique de graines non digérées. La disparition de l'ensemble de ces processus appauvrit les sols agricoles et diminue encore les rendements des productions, qu'elles soient destinées à l'homme ou à l'animal (Bruxaux 2013; Lumaret, Kadiri 2018b).

Enfin, les insectes coprophages interviennent dans les écosystèmes comme biorégulateurs de certaines espèces parasites des animaux, et notamment des mouches et des nématodes digestifs. Chez les mouches, cette action se produit à la fois par compétition alimentaire pour les matières organiques issues des excréments, mais aussi par le caractère vecteur des bousiers de certains acariens phorétiques, dont la principale source de nourriture se trouve être les larves de mouches. D'autre part, un grand nombre d'insectes coprophages sont aussi larvivores, et exercent notamment une prédation sur les œufs et les premiers stades larvaires des strongles, avec une réduction du nombre d'œufs de plus de 80% en saison estivale. Ainsi, les conséquences de leur absence sur la prolifération de ces espèces sont majeures, avec une multiplication jusqu'à un facteur neuf du nombre de larves de nématodes dans les prairies où les coprophages sont absents. (Lumaret, Kadiri 2018b).

III. LES PHÉNOMÈNES DE RÉSISTANCE

Les phénomènes de résistance, en constante augmentation chez les helminthes parasites et les protozoaires, sont d'une importance majeure en médecine vétérinaire et conditionnent la réussite du traitement. Les mécanismes de résistances, variés d'une espèce parasite à l'autre, visent les principales molécules employées dans le traitement des parasitoses internes.

A. La résistance aux antiparasitaires : définitions, mécanismes et modalités d'évaluation

1. Définitions

1.1. Qu'est-ce que la résistance aux antiparasitaires internes ?

La définition de la résistance n'est pas fixe et varie selon les époques, les auteurs, les espèces concernées et les parasites étudiés. Ainsi, les définitions de la résistance aux anthelminthiques et aux antiprotozoaires diffèrent.

Si les définitions disponibles dans la bibliographie pour les helminthes varient subtilement, elles sont suffisamment proches pour que la notion soit considérée comme universelle (Sangster 2001; Bourdoiseau 2015). Nous retiendrons donc celle donnée par les spécialistes en parasitologie de la World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAP), qui définissent la résistance des nématodes aux anthelminthiques comme « la capacité des parasites à survivre à des doses d'antiparasitaire qui tuent normalement les parasites de la même espèce et du même stade de vie » (traduit de (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use 2017)).

Cette définition est nuancée par la détermination de variations du taux de survie, qui permettent d'affiner la définition de la résistance des helminthes aux molécules antiparasitaires. Si certains auteurs évoquent les taux de survie directement comme indicateurs de l'efficacité et du passage dans la définition de résistance (Hennessy 1997), ce sont actuellement leurs variations qui sont retenues dans les définitions européennes (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use 2017) :

- Chez les bovins, une souche est suspecte de résistance si la réduction du taux de survie est inférieure à 95% du taux initial. La résistance est confirmée si la barre supérieure de l'intervalle de confiance à 95% est inférieure à 95%.
- Chez les petits ruminants, une souche est dite résistante si la réduction du taux de survie est inférieure à 95% et si la barre inférieure de son intervalle de confiance à 95% est inférieure à 90%. Si seulement l'une de ces conditions est validée, on parle de suspicion de résistance.
- Chez les équidés, une souche est dite résistante au pyrantel si la réduction du taux de survie est inférieure à 90% du taux initial, et résistante aux benzimidazoles ou aux lactones macrocycliques si cette réduction est inférieure à 95%.
- Chez les porcins, une souche est dite résistante si la réduction du taux de survie est inférieure à 90%.

Pour les protozoaires, la définition est plus large, puisqu'elle n'inclue pas que la mortalité. Elle est définie comme la « capacité d'une souche parasitaire à se multiplier ou à survivre en présence d'une concentration en antiparasitaire qui détruit normalement les parasites de la même espèce ou qui prévient leur multiplication » (traduit d'après (Chapman 1997)).

1.2. Définitions annexes : à ne pas confondre

Par opposition à ces souches résistantes, on définit la population refuge d'un parasite comme l'ensemble des stades parasitaires qui échappent à l'action du médicament, soit dans l'environnement soit sous des formes inaccessibles ou non touchées par l'antiparasitaire, et qui forment donc une réserve de gènes sensibles (Bourdoiseau 2015).

Il est aussi crucial de savoir distinguer les phénomènes de résistance, inquiétants pour l'avenir de des filières et du médicament antiparasitaire, des phénomènes de pseudo-résistance que sont les rechutes et les récives, qui n'ont pas de lien avec un défaut d'efficacité du médicament. Les rechutes correspondent à une réapparition des signes cliniques de la maladie ou à la nouvelle identification des parasites par des examens complémentaires après une période d'amélioration clinique et parasitaire, sans nouvelle infestation. Elles sont liées aux cycles parasitaires particuliers et non à un défaut d'efficacité de la substance employée. La définition des récives est très similaire à l'exception de la présence cette fois d'une réinfestation, qui peut être secondaire à une sortie d'hypobiose de larves enkystées ou à un défaut d'immunité (Bourdoiseau 2015).

Enfin, une forme particulière de résistance émerge chez les parasites helminthes comme protozoaires. Il s'agit de résistance croisée, que l'on définit comme la « résistance contre deux molécules [ou plus] appartenant à différentes classes antiparasitaires » (traduit d'après (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use 2017)). Elle est à l'origine de multirésistance, terme générique désignant la capacité pour un genre parasitaire de résister à plusieurs familles d'antiparasitaires.

2. Mécanismes généraux et spécifiques d'apparition des résistances

2.1. Genèse de la résistance aux antiparasitaires internes

Concrètement, les résistances correspondent à des mutations spontanées du matériel génétique génomique, qui confère aux parasites qui en sont porteurs la capacité de survivre dans une proportion significative à l'exposition à des molécules qui lui seraient normalement fatales (Bourdoiseau 2015). L'apparition des résistances dépend donc de plusieurs paramètres : d'une part, la capacité à muter du parasite ; d'autre part, la sélection de ces mutations par la pression de sélection imposée par les traitements antiparasitaires ; enfin, la capacité du parasite à se multiplier malgré ses nouvelles mutations (Sangster 2001).

L'ensemble de ces particularités permet d'identifier trois étapes clefs de la genèse de la résistance aux antiparasitaires internes. Dans un premier temps, l'établissement de la résistance est permis par l'apparition des mutations. Ensuite, son développement est lié à la propagation du nouveau caractère au sein de la population par des transferts horizontaux ou verticaux d'information génétique. Enfin,

l'émergence de la résistance correspond à la phase d'identification par les différents moyens que nous abordons en partie III.A.3 (Sangster 2001).

2.2. Conditions d'apparition des résistances

Les conditions permettant l'apparition des résistances dépendent à la fois de l'animal, du parasite incriminé et de la relation entre eux, et de l'emploi du médicament vétérinaire.

Le parasitisme interne est normalement contrôlé par le système immunitaire de l'hôte. Cependant, ce dernier peut se retrouver dépassé chez l'animal jeune ou malade, ou encore en cas de forte pression d'infestation, ce qui se traduit par une diminution des performances et des productions associées à des tableaux cliniques variables pouvant évoluer jusqu'à la mort (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use 2017). Les parasites fortement immunogènes sont donc moins sujets à l'émergence de résistances, car contrôlés par l'hôte (Sangster 2001).

En dehors des réactions qu'il déclenche chez l'hôte, le cycle de vie de chaque parasite permet de lui associer un niveau de risque. Les parasites spécifiques, permanents ou à cycle monoxène et qui ne présentent pas de stades évolutifs dans le milieu extérieurs sont les plus susceptibles de déclarer des résistances. Au contraire, ceux dont certaines formes évolutives échappent à l'action des antiparasitaires internes ou présents chez plusieurs espèces domestiques ou sauvages voient leur niveau de risque déterminé comme faible (Bourdoiseau 2015).

Enfin, l'emploi qui est fait du médicament antiparasitaire conditionne la sélection et l'émergence de ces résistances. Un spectre large et une rémanence longue, qui induit nécessairement une décroissance progressive avec une longue période d'exposition à des doses non létales, sont sources de sélection de résistances (Hennessy 1997). Il en va de même pour les traitements répétés à une fréquence proche de la période prépatente du parasite, sur des groupes d'animaux larges, et des usages combinés de la même molécule dans le milieu extérieur (Bourdoiseau 2015).

2.3. Exemples concrets de mécanismes de résistance des helminthes et protozoaires

Nous ne détaillerons pas ici l'ensemble des mutations permettant aux parasites internes de résister aux antiparasitaires, mais nous intéresserons aux deux grands types de résistances des parasites. On distingue en effet les mécanismes spécifiques, liés à la résistance à une molécule ou une famille de molécules données, de la résistance non spécifique, applicable à un grand nombre de substances et d'espèces.

Chez les protozoaires particulièrement mais aussi chez les nématodes pour une partie du spectre antiparasitaire, les mécanismes de résistance sont basés sur la mise en place de transports actifs non spécifiques des molécules afin de les écarter de leurs cibles cellulaires. Les transporteurs incriminés font partie de la famille des ATP-Binding Cassette (ABC), commune aux eucaryotes et aux procaryotes, à laquelle appartient notamment la glycoprotéine P (Pgp), codée par le gène MDR1. Chez les protozoaires, la résistance se traduit alors soit par une surexpression d'un gène extrachromosomique PGPA codant pour un transporteur ABC, soit par l'amplification intrachromosomale du même type de gène. Il s'agit donc de mécanismes de résistance non spécifiques permettant au parasite d'agir sur un grand nombre de molécules, avec une augmentation de résistance variant de deux à dix fois la dose

thérapeutique classique (Klokouzas et al. 2003). Le transporteur Pgp intervient aussi dans la résistance des helminthes à l'ivermectine, aux benzimidazoles et aux imidazothiazoles (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use 2017).

Les mécanismes spécifiques de résistance sont extrêmement variables, et il serait trop long de les énumérer ici. Il est en revanche intéressant de mentionner que, s'ils concernent tous une mutation précise d'un gène donné codant pour la cible moléculaire d'un antiparasitaire donné, il peut exister différents types de mutations associés à une même cible avec des répartitions géographiques distinctes (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use 2017). Une même mutation peut aussi être partagée par plusieurs espèces : par exemple, la mutation de la β -tubuline permettant la résistance aux benzimidazoles se retrouve chez *Trichostrongylus sp.*, *Teladorsagia sp.* et *Cyathostoma sp.* (Sangster 2001).

3. Modalités d'évaluation : comment déterminer le caractère résistant ?

Plusieurs modes d'évaluation permettant d'identifier et de caractériser l'apparition d'une résistance existent. On peut d'abord envisager une approche large, en déterminant la proportion d'élevages ou d'individus d'un groupe chez lesquels des phénomènes de résistances sont rapportés, ou bien en calculant la prévalence des parasites résistants dans une population parasitaire donnée (Sangster 2001). On peut aussi envisager de calculer le facteur de résistance (RF) à partir des estimations de la concentration d'antiparasitaire nécessaire à l'élimination de la moitié des parasites supposés résistants ($CL50_{résistants}$) et sauvages ($CL50_{sauvages}$) selon le ratio suivant :

$$RF = \frac{CL50_{résistants}}{CL50_{sauvages}}$$

L'évaluation du caractère résistant d'une population de coccidies passe par la détermination de l'index coccidien, qui prend en compte un grand nombre de paramètres mesurés sur une population de volailles infestée par cette souche suspecte : gain de poids, pourcentage de survie, score lésionnel et décompte d'oocystes dans la litière (Sangster 2001). Si l'index est supérieur à 160, la population est considérée comme sensible ; s'il est inférieur à 120, elle est dite résistante.

Les méthodes permettant la détection et la discrimination du caractère résistant chez les nématodes sont très variées (Sangster 2001; Committee for Medicinal Products for Veterinary Use 2017) :

- Le décompte direct des œufs dans les selles afin de comparer les mesures avant et après traitement (faecal egg count reduction test (FECRT)) est la méthode la plus largement employée, malgré son manque de sensibilité et le l'absence de corrélation directe chez la majorité des nématodes entre le nombre d'œufs mesuré et la taille de la population d'adultes excréteurs.
- La méthode ERP (egg reappearance period) permet de comparer le temps nécessaire à la réapparition des œufs dans les selles à une valeur de référence historique.
- La méthode PCR (polymerase chain reaction), très fiable mais onéreuse et non pratiquée couramment, est réservée aux suspicions de résistance aux benzimidazoles.

- Enfin les études d'éclosion (egg hatch assay (EHA)) et de développement larvaire (microagar larval development assay (LDA)) sont pour leur part limitées aux benzimidazoles et au lévamisole chez les petits ruminants, les porcins et les équidés.

Aucune méthode n'a actuellement obtenu de consensus pour l'identification des résistances chez les cestodes et les trématodes. Des protocoles avec la méthode EHA sont cependant en cours de validation pour l'étude des résistances à l'albendazole et au triclabendazole chez *Fasciola sp.* (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use 2017).

B. Évolution des cas de résistance chez les helminthes et les protozoaires

1. Contexte et situation dans les années 1970

Les premières mentions de phénomènes de résistances remontent au début des années 1950 avec leur apparition à la fois contre les antiprotozoaires et contre les anthelminthiques comme la phénothiazine, largement utilisée à l'époque (Sangster 2001; Committee for Medicinal Products for Veterinary Use 2017; Barde 2019b). Jusqu'en 1970, le nombre de familles antiparasitaires concernées par des résistances ne fait qu'augmenter. Le rythme d'apparition des résistances est rapide chez les molécules les plus efficaces, car elles sont largement employées : les délais entre la commercialisation et les premières mentions sont parfois inférieurs à trois ans. Malgré l'étroitesse de ces délais, la situation n'est toutefois pas considérée comme préoccupante (Chapman 1997). La Figure 20 ci-dessous illustre cet intervalle court qui sépare la mise sur le marché de l'apparition des premières résistances.

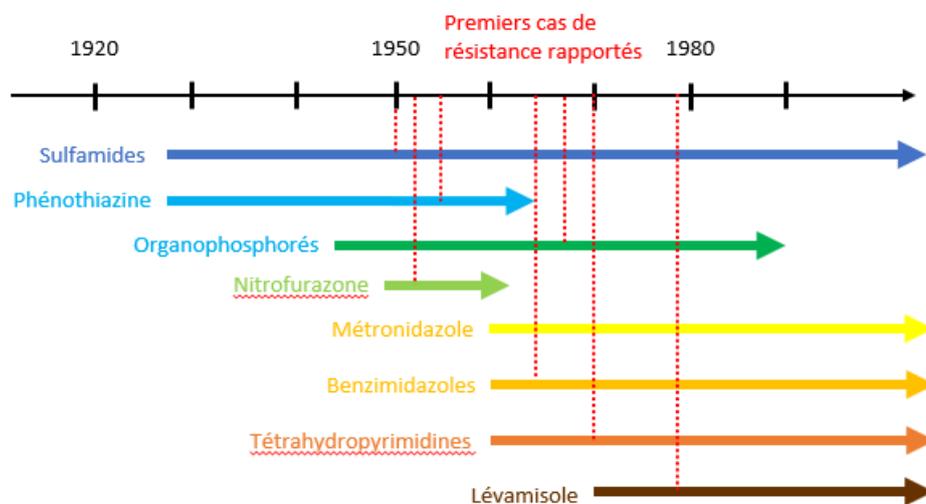


Figure 20 - Chronologie de l'apparition de résistances à quelques antiparasitaires internes anciens.

Source : KERBRAT Louise

Toutes les espèces de parasites ne sont pas concernées de manière équitable par ces phénomènes de résistance. Chez les ruminants, *Haemonchus sp.* est le premier parasite incriminé, suivi rapidement par *Trichostrongylus sp.* et *Ostertagia sp.* ; chez les équidés, on ne retrouve cités que les petits et les grands strongles pour leur résistance rapide aux benzimidazoles et à la phénothiazine (Kelly, Hall 1979). Parmi les protozoaires, seules les coccidies retiennent l'attention des chercheurs, avec le développement rapide de multirésistances chez cette espèce que l'on retrouve décrites dès les années 1980 (Chapman 1984).

Ces résistances sont peu décrites en Europe, par manque d'intérêt principalement. En revanche, elles sont très bien documentées à l'étranger, notamment en Australie avec des vagues de résistances chez les strongles des ovins, ce qui permet de dresser une carte de la répartition mondiale des résistances en 1980 (Figure 21). La situation est d'ailleurs particulièrement dramatique dans ce pays : une résistance partielle ou totale aux benzimidazoles est décrite dans 85% des élevages ovins dès 1993 (Hennessy 1997).



Figure 21 - Répartition mondiale des résistances aux antiparasitaires en 1979. Source : KELLY et HALL (Kelly, Hall 1979)

Heureusement, certaines molécules semblent garder leur efficacité initiale. C'est le cas notamment du métronidazole, présent dans la Figure 20, et de la pipérazine (Kelly, Hall 1979; Chapman 1984). Aucune perte d'efficacité pouvant traduire l'apparition de résistances contre ces substances n'est rapporté, ce qui permet d'assurer un traitement correct des animaux malgré l'accumulation des signaux d'alerte.

Le développement de ces mécanismes de résistance est principalement dû à des mauvaises pratiques, couramment répandus à l'époque. On citera notamment la fréquence très élevée des traitements, souvent mensuels, visant à contrer le manque d'efficacité propre à certaines des molécules employées (Hennessy 1997). Un défaut d'ajustement des doses, notamment lors du passage d'une espèce à l'autre, entraîne aussi des sous-dosages importants, comme c'est le cas lors du

traitement des caprins à la même posologie que les ovins malgré la cinétique d'élimination des anthelminthiques deux fois plus rapide. Chez les protozoaires, la problématique est similaire : la majorité des traitements anticoccidiens employés le sont pendant une durée très longue, couvrant parfois presque 50 jours (Brion, Fontaine 1973b).

2. Situation actuelle

2.1. Résistances chez les helminthes

2.1.1. Généralités

Actuellement, l'ampleur prise par les résistances des parasites internes en fait un sujet de préoccupation majeur pour l'avenir de l'élevage. Les défauts d'efficacité ou suspicions de résistances comptent ainsi pour plus du tiers des déclarations de pharmacovigilances enregistrées pour les ovins en 2018, et un dixième des déclarations relatives aux bovins (Fresnay 2018). De manière générale, les résistances aux classes anciennes d'antiparasitaires internes que sont les benzimidazoles, les tétrahydropyrimidines et les imidazothiazoles sont en augmentation constante (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use 2017). Les lactones macrocycliques ne sont néanmoins pas en reste, avec des préoccupations sérieuses concernant l'efficacité de l'ivermectine et de la moxidectine, avec une résistance confirmée dans 12,5% des élevages testés.

Toutes les molécules ne sont pas sur un pied d'égalité. Après détermination du facteur de résistance (RF) chez *Haemonchus sp.* (voir partie III.A.A.3), il en ressort que les benzimidazoles sont les plus largement concernés, avec RF = 70 pour le thiabendazole, encore largement utilisé ailleurs en Europe malgré son abandon en France. Ils sont suivis de près par le lévamisole, chez qui SANGSTER (2001) obtient RF = 50. Si elle n'est pas encore aussi dramatique, la situation de l'ivermectine est néanmoins très préoccupante, avec un facteur de résistance estimé à RF = 7.

De la même manière, tous les parasites ne sont pas concernés par cette évolution des résistances. En Europe, elles concernent majoritairement *Haemonchus sp.*, *Teladorsagia sp.* et *Trichostrongylus sp.* chez les ruminants, avec une émergence des résistances chez *Cyathostoma sp.* chez les équidés. Quelques rapports isolés mentionnent les trématodes, notamment avec des cas de résistance au triclabendazole ou au closantel, mais ils restent rares car les cycles évolutifs des trématodes impliquent à la fois l'intervention d'hôtes intermédiaires et de formes libres dans l'environnement. Les cestodes ne sont pas mentionnés dans les diverses publications. Le Tableau XV suivant regroupe les principales résistances des nématodes par classe d'anthelminthique.

Tableau XV - Principales résistances enregistrées chez les helminthes, d'après SANGSTER (Sangster 2001)

HÔTE	PARASITE	BENZIMI- DAZOLES	IMIDAZO- THIAZOLES	ENDECTOCIDES	SALICYLANILIDES
Petits ruminants	<i>Haemonchus sp.</i>				
	<i>Ostertagia sp.</i>				
	<i>Trichostrongylus sp.</i>				
	<i>Nematodirus sp.</i>				
	<i>Fasciola sp.</i>				
Bovins	<i>Cooperia sp.</i>				
	<i>Haemonchus sp.</i>				
	<i>Ostertagia sp.</i>				
	<i>Trichostrongylus sp.</i>				
Chevaux	Cyathostomes				

2.1.2. Résistances chez les ovins

Les ovins sont les principaux touchés par ce phénomène de généralisation des résistances au niveau mondial, notamment suite aux diverses pratiques abusives mentionnées plus haut. Ainsi, des résistances généralisées aux benzimidazoles, au lévamisole et aux endectocides sont rapportées chez les nématodes digestifs en Australie, en Nouvelle-Zélande, au Royaume-Uni (Vandaële 2010b) ou en Afrique du Sud (Sangster 2001). *Fasciola hepatica* fait aussi partie des parasites surveillés, avec une émergence des résistances. La France n'est pas une exception à ce phénomène mondial, mais le nombre d'alerte est moindre : la résistance est moins recherchée car moins préoccupante du fait du nombre moins important d'élevages ovins (Vandaële 2010b). Les pertes d'efficacité restent en augmentation constante, avec une généralisation de la résistance aux benzimidazoles chez toutes les familles de nématodes digestifs et des signalements répétés contre les endectocides, à l'exception de certaines associations comme le lévamisole contre *Haemonchus sp.* ou l'ivermectine contre *Trichostrongylus sp.* (Sangster 2001; Barde 2019b). La situation de l'éprinomectine est particulièrement inquiétante au vu de son usage large chez les ovins allaitants et les caprins grâce à son délai d'attente lait nul (Barde 2019b).

Quelques cas de résistances croisées sont rapportés, notamment entre les benzimidazoles et le lévamisole ou entre les benzimidazoles et les lactones macrocycliques (Barde 2019b). Ces phénomènes, quoique isolés, sont à prendre en considération au vu de l'émergence des multirésistances chez les nématodes digestifs des ovins et de la lenteur du retour à la sensibilité (Sangster 2001; Geurden et al. 2014).

2.1.3. Résistances chez les autres espèces

L'ampleur des phénomènes de résistance chez les bovins est bien moins connue. Il est admis qu'ils sont en développement, mais restent trop peu évalués. En France, seules trois études non significatives sont parues sur le sujet, et tendent à suggérer une fréquence élevée de résistances de *Cooperia sp.* aux lactones macrocycliques et à l'ivermectine en particulier, mais pas aux benzimidazoles (Sangster 2001; Barde 2019b). L'émergence de la résistance chez *Fasciola hepatica* concerne aussi les bovins.

Chez les équidés, une résistance émergente des cyathostomes aux benzimidazoles est mentionnée, avec une sensibilité rapportée de moins de 70% pour certaines souches. Cependant, seuls les adultes sont concernés par la résistance, et ces molécules restent efficaces sur les populations résistantes quand elles sont employées contre les stades larvaires (Sangster 2001). Aucune résistance n'est rapportée aux endectocides chez les chevaux, et seuls quelques cas isolés de résistance au pyrantel se retrouvent dans la bibliographie.

Enfin, il est nécessaire de remarquer qu'aucune étude n'est menée sur la résistance aux antiparasitaires internes chez les nématodes et cestodes des carnivores. Probablement non négligeable si elle suit une évolution similaire à celle des espèces de rente, elle devra être étudiée dans les prochaines années pour adapter au mieux le traitement de ces espèces et gérer l'émergence de zoonoses résistantes.

2.1.4. Quelles perspectives pour l'avenir ?

L'importance des phénomènes de résistance est préoccupante chez toutes les espèces, mais elle est majeure chez les ovins et incite de manière urgente à repenser les modalités de traitement chez cette espèce. Sans changement des pratiques, il est estimé que, dans quelques années, la situation en France pourrait se rapprocher de celle de certaines régions d'Irlande, d'Australie ou d'Afrique du Sud forcées d'abandonner l'élevage ovins au vu de l'actuelle impossibilité de gérer les populations de strongles (Sangster 2001; Barde 2019b).

Le monépanel, introduit au début des années 2000 en France, semble la molécule de choix pour aider à gérer la progression des résistances grâce à une cible moléculaire unique le rendant efficace même contre les populations de nématodes résistantes aux autres familles. Il est notamment intéressant pour le traitement des lots achetés d'ovins, de statut inconnu vis-à-vis des résistances, pour éviter l'introduction de parasites résistants dans les élevages. Cependant, des cas isolés de résistance au monépanel sont déjà décrites à partir de 2015 (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use 2017; Devos 2018).

L'ensemble de ces constats motive la formation de groupes de travail sur les antiparasitaires et leur avenir, tant au niveau français avec le groupe du RFSA réuni en 2018 qu'au niveau communautaire avec le lancement du programme européen Combar en 2017, qui devrait rendre ses résultats courant 2022 (Barde 2019b). Ces groupes doivent notamment répondre à la problématique d'avenir liée au réchauffement climatique et à son impact sur l'évolution des parasitoses animales et des résistances aux antiparasitaires, comme nous l'évoquerons dans la partie 3.

2.2. Résistances chez les protozoaires

L'état des résistances chez les protozoaires parasites des animaux est bien moins connu. Malgré la mention de résistance chez les coccidies aviaires dès 1950 (Figure 20), peu de données sont disponibles sur le sujet en médecine vétérinaire. Les coccidioses à *Eimeria sp.* sont les seules mentionnées dans les publications traitant de résistance des protozoaires. On devine toutefois un risque important lié au cycle de vie de ces parasites. Du fait de la réplication asexuée rapide qui se produit chez l'hôte, la probabilité d'apparition de gènes mutés résistants chez les nouvelles cellules haploïdes est

conséquence, et pourrait conduire à la fixation de ce caractère par la suite, après reproduction sexuée (Sangster 2001).

Cependant, il est admis que les molécules employées actuellement ne sont intrinsèquement pas efficaces à 100% à dose coccidiostatique, ce qui présente l'avantage de conserver une population sensible de coccidies même chez les animaux traités, qui peut par la suite s'associer par reproduction sexuée aux diploïdes résistants et permettre une réversion de la résistance. De plus, ces populations sensibles permettent de conserver un niveau basal de stimulation de l'immunité de l'hôte infesté pour une meilleure gestion de la parasitose. Malgré l'efficacité incomplète de ces molécules, elles permettent donc une gestion satisfaisante de la coccidiose dans la plupart des élevages (Sangster 2001).

PARTIE 3 – 50 ANS D’UTILISATION DES ANTIPARASITAIRES INTERNES : ET APRÈS ?

Malgré l'évolution indéniable de la pharmacopée antiparasitaire interne en 50 ans, ayant permis la découverte de nouvelles molécules plus efficaces et plus sécuritaires pour l'animal mais aussi pour le consommateur de denrées alimentaires d'origine animale, un certain nombre d'écueils viennent ternir l'histoire de ces progrès. Parmi eux, les problématiques de disponibilité du médicament vétérinaire, et en particulier du médicament antiparasitaire, chez les espèces mineures et dans les indications mineures rendent complexe l'accès au traitement et entraînent des conséquences sur les niveaux de production mais aussi de bien-être des animaux concernés. Le choix thérapeutique restreint de manière générale induit aussi la sélection de résistances chez les parasites, qui sont aujourd'hui le frein majeur à l'usage des antiparasitaires internes. Enfin, les notions émergentes d'écotoxicité et d'impact des molécules employées sur l'ensemble de la biosphère, liées à la prise de conscience écologique globale, doivent devenir un axe majeur d'évolution de la pharmacopée antiparasitaire interne et de son usage pour l'avenir.

En parallèle de ces constats qui concernent directement les armes à disposition des vétérinaires et des propriétaires dans la lutte contre les parasitoses internes, c'est l'évolution des parasites eux-mêmes qui guide la nécessité d'innovation. En conséquence de l'efficacité des traitements actuels, les prévalences des différents parasites évoluent, avec une nette diminution chez ceux qui sont sensibles aux molécules, mais l'augmentation en réponse de la prévalence de certaines familles, moins sensibles ou non ciblées par les traitements les plus largement employés. Ainsi, chez les équidés notamment, *Parascaris sp.* et *Cyathostoma sp.* sont devenus prépondérants sur *Strongylus sp.*, à l'opposé de ce qui est constaté en 1970 (Richard 2017a).

D'autre part, un second phénomène à l'échelle planétaire vient impacter de manière croissante la répartition des parasites en France et en Europe : les changements climatiques, et en particulier le réchauffement climatique, entraînent des conséquences fortes sur l'adaptation du cycle de vie des parasites à de nouveaux territoires. L'augmentation de la température planétaire de 0.74°C en cent ans et la perturbation des cycles saisonniers en pays tempérés induisent la mise en place en France d'hivers plus courts en durée, ne permettant donc plus une régulation suffisante des parasites libres dans l'environnement, et d'étés plus humides, qui favorisent la survie des stades larvaires (Beugnet, Chalvet-Monfray 2013). Ces évolutions expliquent notamment l'émergence du trématode *Opisthorchis sp.* majoritairement en Europe de l'Est, ou la prévalence croissante de certains nématodes comme *Onchocerca sp.* ou *Angiostrongylus sp.*, encore inconnu il y a quinze ans (Brément 2016). Cependant, l'impact le plus important de ces évolutions est mesuré sur les maladies vectorielles. Les changements climatiques élargissent les territoires et les périodes de l'année propices au développement et à la multiplication de certains parasites externes (tiques, mouches, moustiques, phlébotomes), ce qui explique l'augmentation de fréquence des cas de babésiose ou leishmaniose (Beugnet, Chalvet-Monfray 2013). Un exemple flagrant est celui de *Dirofilaria sp.*, dont la diffusion accélère en Italie en corrélation avec l'expansion du moustique tigre *Aedes albopictus*, diurne et plus agressif que ses homologues européens ; le développement en France de cette parasitose, à la suite de l'introduction du nouveau vecteur, est attendu.

L'ensemble de ces phénomènes combinés justifie de l'urgence de la transformation de l'usage des antiparasitaires internes pour préserver l'environnement, ralentir le développement des résistances et faire face aux nouvelles parasitoses tout en maintenant le niveau des exigences actuelles vis-à-vis de la sécurité du consommateur.

I. FACE AUX LIMITES ACTUELLES, COMMENT ALLER PLUS LOIN ?

Actuellement, les différentes mesures applicables pour retarder l'apparition des résistances et limiter l'impact des antiparasitaires sur l'environnement impliquent d'abord une modification des pratiques, à travers de nouveaux schémas thérapeutiques et le développement de la lutte intégrée.

A. Nouveaux schémas thérapeutiques

1. Les objectifs des traitements actuels

Jusqu'à présent, l'usage des antiparasitaires internes est fréquent, avec un emploi mensuel à trimestriel sur l'ensemble des animaux d'un foyer, d'un groupe ou d'un lot avec pour objectif un contrôle stratégique du parasitisme à l'échelle de l'élevage. Il est cependant désormais acquis que la pression de sélection augmente lorsque la fréquence des traitements est inférieure au délai nécessaire à la réexcrétion des œufs (ERP), car les parasites résistants sont alors les seuls encore aptes à pondre (Richard 2017b). À l'heure de l'avènement des résistances, un changement de pratiques s'impose.

La première ligne directrice des nouvelles recommandations en termes de schémas thérapeutiques antiparasitaires porte sur la sélection des animaux à traiter. Les traitements deviennent alors ciblés et sélectifs, et visent principalement les animaux qualifiés de « forts excréteurs » pour les parasites d'intérêt à une période donnée, ou les classes d'âge les plus sensibles au parasitisme (Richard 2017b; 2017a). Les niveaux d'infestation tolérables sont définis selon l'espèce concernée, l'âge des animaux et pour chaque type de parasites incriminé. En choisissant une méthode curative individuelle, on peut ainsi réduire la fréquence d'emploi des antiparasitaires d'une part, et conserver des populations de parasites sensibles chez les animaux non traités d'autre part (Sangster 2001).

La mise en place de traitements ciblés à quelques individus ou groupes d'individus implique en conséquence une augmentation de la tolérance vis-à-vis du parasitisme. La destruction totale des parasites est inenvisageable au vu de la présence de réservoirs dans l'environnement et parmi la faune sauvage (Camuset et al. 2020). L'objectif n'est plus le « zéro parasites », mais tend vers l'instauration d'un équilibre entre l'état de santé et de bien-être des animaux et la survie des parasites (Richard 2017b). Cet équilibre est permis par une meilleure compréhension de la relation hôte-parasite et des réactions immunitaires de l'hôte, et la tolérance de certaines baisses de production liées à un niveau d'infestation moyen afin de limiter l'apparition des résistances associées à une pression de sélection trop forte (Sangster 2001).

L'ensemble de ces mesures ne peut être mis en place qu'à la suite de réalisation d'examen complémentaires spécifiques et adaptés visant à mettre en évidence la présence des parasites avant tout traitement. Ils permettent de déterminer le niveau de risque pour chaque parasite et pour chaque lot d'animaux, et donc d'identifier précisément les animaux nécessitant un traitement. Le plus couramment employé est la coproscopie quantitative, ne nécessitant que peu de matériel et facile à mettre en œuvre en pratique courante (Sangster 2001). On peut aussi lui associer des dosages du pepsinogène sérique permettant d'évaluer le niveau d'infestation par des strongles digestifs, ou encore des ratios de densité optique du lait de tank pour mettre en évidence une infestation par

Ostertagia sp., des sérologies pour la détection de *Fasciola sp.* ou des kits de flottation à faible densité pour la recherche de *Strongyloides sp.* (Richard 2017a; 2017b). Indirectement, le système Famachia permet d'évaluer le degré d'anémie de l'animal observé en lien avec son niveau d'infestation par *Haemonchus sp.* (Sangster 2001). Si l'ensemble des examens complémentaires cités ici permettent la mise en évidence du parasitisme et de son degré de sévérité, aucun d'entre eux n'est suffisant pour indiquer la présence de résistances chez les parasites identifiés. Le développement de tests rapides et fiables permettant d'évaluer les capacités de résistances aux antiparasitaires est un marché d'avenir, en particulier en médecine aviaire dans la lutte contre la coccidiose (Sangster 2001).

Enfin, la déclaration systématique des cas d'inefficacité aux instances de pharmacovigilance par les praticiens est le dernier élément crucial à intégrer aux schémas thérapeutiques (Richard 2017a). Elle permet à la fois une actualisation régulière des connaissances sur le développement et la répartition des résistances chez les différents parasites des animaux, mais aussi une adaptation des recommandations d'usage des antiparasitaires, à la fois en France mais aussi en Europe avec une harmonisation des pratiques de prescriptions. Ainsi, l'EMA recommande la création d'une nouvelle section dans les dossiers d'AMM portant sur l'état des lieux des résistances aux principes actifs proposés.

2. Des rotations et associations de molécules pour ralentir l'apparition des résistances

Dès 1980, la mise en place d'alternance de molécules est préconisée dans les cas où des résistances sont enregistrées chez des animaux chez qui on emploie des anthelminthiques à large spectre. Ainsi, l'introduction de morantel ou de lévamisole en alternance avec des benzimidazoles permet de contrôler des populations de parasites résistants à ces derniers (Kelly, Hall 1979).

Actuellement, ces rotations entre molécules sont employées aussi bien contre les helminthes que contre les coccidies. Dans la lutte contre les helminthoses, et en particulier les nématodoses des ruminants, il est recommandé de réaliser des alternances de molécules sur l'année, en sélectionnant des familles ayant des cibles cellulaires différentes pour prévenir la révélation de résistances croisées entre familles. Dernièrement, le monépantel apporte avec lui un nouveau choix pour la mise en place de rotations. Possédant une cible cellulaire unique, il est actif contre les souches parasitaires résistantes aux autres familles largement employées que sont les lactones macrocycliques, les benzimidazoles et le lévamisole, ce qui en fait un ajout précieux à la pharmacopée antiparasitaire interne vétérinaire (Vandaële 2010b). Contre la coccidiose aviaire, en raison du cycle de production court des volailles, les alternances de molécules se font entre les différentes classes d'âge : il est recommandé d'employer des molécules différentes pour le traitement des poussins, des poulets de chairs en croissance et des poulets à l'engraissement (Sangster 2001).

Outre ces rotations, des associations d'antiparasitaires à spectres similaires mais modes d'action différents peuvent être employées pour permettre d'assurer une efficacité du traitement même en présence de résistances. L'objectif est donc différent de celui des associations disponibles sur le marché, conçues pour élargir le spectre du médicament. Ici, l'emploi de deux molécules de spectres identiques permet une action létale sur l'ensemble des parasites, qu'ils présentent une résistance à l'une des deux molécules employées ou non. Cependant, ce type d'association est peu employé, et le

plus souvent dans des cas où la résistance à l'une des deux molécules est déjà connue ; l'association présente peu d'intérêt dans ce cas de figure (Sangster 2001).

Les modélisations mathématiques permettent de prévoir l'évolution des populations de parasites et des résistances selon les schémas thérapeutiques employés. Ainsi, elles laissent espérer un recul majeur de l'émergence des résistances grâce à l'emploi de rotations entre molécules antiparasitaires internes. Ce recul, évalué à plusieurs années, permettrait d'allonger la durée d'efficacité de l'ensemble des substances employées jusqu'à la doubler (Chapman 1997; Vandaële 2010b). Il est donc crucial d'introduire les nouvelles molécules découvertes comme le monépanel à des cycles de traitement, de ne pas les employer de manière systématique dans les élevages où les résistances sont fortes ni de les réserver pour l'avenir, quand les autres alternatives seront épuisées. Les recommandations actuelles sont par exemple d'une dose de monépanel une fois par an en alternance avec des benzimidazoles ou des endectocides (Vandaële 2010b). Attention cependant aux phénomènes de résistances aux nouvelles molécules, qui sont inévitables et doivent conduire à long terme à des multirésistances impliquant les molécules les plus récentes (Chapman 1997).

B. Concept de lutte intégrée

L'emploi raisonné des antiparasitaires internes comme évoqué précédemment a pour vocation de retarder l'apparition et la progression des résistances aux molécules disponibles dans la pharmacopée vétérinaire. Néanmoins, cette émergence est une fatalité à plus ou moins long terme si la lutte contre les parasitoses animales n'est pas étendue à des actions plus larges. Ainsi, il est estimé qu'en poursuivant selon le schéma actuel basé principalement sur l'emploi des molécules antiparasitaires, l'augmentation des résistances chez les ovins est amenée à augmenter le coût de gestion du parasitisme de dix à trente pour cent, ce qui ferait de la production de laine une non-valeur économique dans les années à venir (Sangster 2001). Une gestion plus globale du parasitisme à travers un ensemble de pratiques regroupées sous le nom de « lutte intégrée » permet d'assurer un équilibre entre les exigences de traitement et les considérations écologiques, économiques et sociales.

1. Définition

La lutte intégrée est une stratégie basée sur l'intégration des écosystèmes dans leur ensemble pour la lutte contre les populations de parasites, en combinant au moins deux techniques ou approches complémentaires pour une prévention à long terme. Elle se veut à la fois efficace, économique et écologique en sélectionnant des molécules et des galéniques qui minimisent le risque pour la santé humaine et pour les écosystèmes à moindre coût, tout en restant spécifique d'un type parasitaire en particulier. Outre l'usage raisonné des antiparasitaires, employés uniquement lorsque nécessaires et de manière spécifique, la lutte intégrée allie des techniques de contrôle biologique et mécanique, des modifications des habitats, une mise en jeu du système immunitaire des hôtes, une surveillance accrue des parasites et de leurs résistances et l'emploi de nouvelles substances (Bram 1994; Sangster 2001; Halfon 2019).

La lutte intégrée impose donc de nouvelles conditions à l'usage des antiparasitaires, qui ne sont alors plus le premier réflexe pour la gestion des populations parasitaires mais sont intégrés dans une démarche globale, sans tomber dans l'excès inverse de les abandonner complètement au profit d'autres techniques de gestion (Halfon 2019). Comme explicité par Philippe Camuset, il s'agit de « traiter aussi souvent que nécessaire, mais aussi peu que possible » pour un emploi raisonné des substances à notre disposition (Richard 2017a).

Si elle est considérée actuellement comme la solution d'avenir en l'absence de découverte de nouvelles molécules, il s'agit aussi d'une lutte sur le long terme. Elle demande une importante planification à une échelle dépassant celle de l'élevage, et des investissements financiers conséquents pour des résultats nécessitant plusieurs années avant de pouvoir être évalués sur le terrain (Sangster 2001). Les modélisations mathématiques, en prédisant l'impact des différentes mesures de gestion sur l'évolution des résistances et des productions animales, sont d'une importance capitale pour la sélection des méthodes de lutte optimales contre chaque type parasitaire.

Destinée à être employée à très large échelle quel que soit l'espèce animale et le type de production, la lutte intégrée prend toutefois tout son sens dans la gestion du parasitisme en élevage biologique. Elle consiste alors principalement en la gestion des pâturages pour limiter les contacts avec les parasites, la surveillance des animaux pour augmenter le niveau de détection, le ciblage des traitements en privilégiant les traitements alternatifs quand c'est possible pour limiter les résistances, et le développement de la résistance intrinsèque des animaux aux parasites (Halfon 2019).

2. Choisir les animaux à traiter

L'un des piliers de l'utilisation des antiparasitaires dans la lutte intégrée est la sélection rigoureuse des animaux à traiter, selon des critères objectifs d'alerte. Ce choix s'effectue à deux niveaux : d'abord à l'échelle du troupeau, et ensuite à l'échelle individuelle.

La sélection des troupeaux ou lots les plus à risque, c'est-à-dire ceux qui pourraient nécessiter un traitement, est encore peu codifiée car les seuils des critères de sélection sont encore à l'étude pour une adaptation à chaque espèce animale. Néanmoins, suite à son projet Casdar Otoveil, l'Institut Technique de l'Agriculture Biologique (ITAB) met à disposition des éleveurs et des vétérinaires praticiens les grilles « panse-bêtes », ciblant chacune une espèce animale et un type de production, et identifiant les grands indicateurs de l'état d'équilibre sanitaire du troupeau, notamment en termes de parasitisme (Halfon 2019). Parmi ces indicateurs sont cités la part d'herbe dans la ration, puisque c'est du pâturage que provient la majorité des infestations par des helminthes chez les ruminants et les équidés, ainsi que le temps de contact effectif (TCE) qui permet d'estimer la mise en place de l'immunité chez les animaux au pâturage (Devos 2018). Le ratio de densité optique pour *Ostertagia sp.* peut aussi être employé afin de déterminer quels sont les lots de bovins à traiter.

La sélection individuelle est cruciale, puisqu'elle vise à identifier les animaux les plus parasités, qui sont aussi les plus gros excréteurs. La répartition des parasites, et en particulier les strongles digestifs, n'est en effet pas homogène au sein d'un groupe : on estime qu'environ 20% des animaux hébergent l'équivalent de 80% de la population parasitaire (Camuset et al. 2020). L'identification de ces animaux se base sur des méthodes diagnostiques individuelles, passant par l'examen clinique et la mise en œuvre d'examen complémentaires ciblés comme une coproscopie quantitative. Ainsi, depuis 2017,

le recours aux antiparasitaires internes doit être justifié par une coproscopie individuelle en élevage biologique (Halfon 2019).

3. Adapter la conduite d'élevage

A cette sélection des animaux vient s'ajouter une gestion plus globale du parasitisme, pilier de la lutte intégrée. De nombreuses méthodes d'adaptation des conduites d'élevages, spécifiques à chaque espèce animale et chaque cible parasitaire, sont proposées afin de gérer les populations de parasites. Elles peuvent impliquer des gestions de pâtures, des bonnes pratiques d'élevage en bandes, ou le piégeage de vecteurs biologiques de maladies parasitaires.

3.1. Des mesures agronomiques pour lutter contre les helminthiases

Une grande variété de protocoles de gestion des pâtures peut être envisagée afin de s'adapter au plus près à la situation de chaque élevage. Bien qu'elles soient pensées en premier lieu pour la gestion du parasitisme des ruminants, elles s'adaptent facilement aux équidés. En revanche, elles sont difficilement transposables à l'élevage hors sol ou aux carnivores. Les quatre axes principaux peuvent être énumérés comme tel : prévention des réinfestations, réduction du chargement des pâtures, mise en place d'un découpage parcellaire et utilisation des variations de sensibilité entre classes d'âge et entre espèces.

La prévention des réinfestations ne vise pas les mêmes parasites selon les espèces. Chez les équidés et les carnivores, elle concerne essentiellement les nématodes et cestodes et passe par le ramassage fréquent des selles afin de limiter la contamination de l'environnement. Chez les ruminants, le ramassage des fèces n'est pas réalisable en pratique, et la prévention directe de la recontamination concerne essentiellement les trématodes, par prévention de l'ingestion des hôtes intermédiaires (Camuset et al. 2020). Ces derniers étant essentiellement présents en zone humide, la prévention passe par la mise en place de barrières délimitant des zones interdites aux animaux en pâture autour des points d'eau naturels. Ces mesures permettent de limiter les infestations des animaux, voire d'assainir la pâture avec un usage sur une durée longue pour les paramphistomes dont les formes immatures survivent peu longtemps dans l'environnement.

La réduction du chargement des pâtures permet de limiter le niveau d'infestation de manière indirecte, en limitant le surpâturage et donc l'ingestion des larves de strongles notamment, présentes au ras du sol. Elle fait d'ailleurs partie des grandes lignes directrices de la production biologique définies par le Règlement européen 834/2007 du 28 juin 2007, qui stipule que « la prévention des maladies est fondée sur [...] les pratiques de gestion des élevages, [...] une densité d'élevage adéquate et un logement adapté offrant de bonnes conditions d'hygiène » (Parlement européen 2007).

Le découpage parcellaire, ou pâture cellulaire, vise à répartir les animaux sur différentes prairies selon leur âge ou la période (Moriniaux 2019; Camuset et al. 2020). Les détails des stratégies employées sont très variables car adaptés individuellement à chaque élevage, à sa localisation et aux types d'animaux concernés. Néanmoins, deux grands principes en ressortent : l'emploi de parcelles dites « saines », et la technique du pâturage tournant. Les parcelles saines présentent un niveau d'infestation minimal à nul grâce à différents traitements : labourage et ensemencement en prairie herbagée ou temps de repos supérieur à six mois sans individus fortement excréteurs. Elles sont

principalement employées pour les animaux naïfs. Le pâturage tournant concerne les animaux plus âgés. Deux facteurs peuvent conditionner le changement de pâture : soit le traitement par un antiparasitaire externe (système « dose and move »), soit l'augmentation de la charge parasitaire avec le temps (système « fuite en avant »).

Enfin, la répartition des individus en termes à la fois d'âge et d'espèces est un critère important de la maîtrise du parasitisme au pâturage (Sangster 2001; Camuset et al. 2020). Les animaux plus âgés développent en effet une immunité suffisante pour aider au contrôle du parasitisme global de la pâture, en détruisant les larves contaminantes ingérées. D'autre part, l'alternance ou le co-pâturage avec des espèces différentes peut permettre une destruction similaire des parasites qui ne sont pas communs aux deux espèces. Le pâturage mixte entre bovins et ovins ou bovins et équidés est ainsi recommandé pour baisser le pouvoir infectieux de la pâture pour la plupart des strongles digestifs.

L'ensemble de ces mesures contribue à une lutte intégrée à l'échelle de l'élevage contre les helminthiases, très largement employée chez les ruminants, applicable aux équidés mais plus difficilement transposable aux autres espèces.

3.2. La gestion des vecteurs et des bâtiments pour lutter contre les protozooses

La lutte contre les protozooses est plus complexe, à la fois par la diversité des modes d'infestation et par la variété des modes de vie des espèces touchées. En élevage hors-sol, elle implique surtout un mode de lutte direct par l'organisation de l'élevage en bandes et l'adoption de protocoles de nettoyage et désinfection de l'ensemble des locaux entre chaque bande, suivis d'un vide sanitaire permettant l'élimination des coccidies encore présentes (Sangster 2001). Bien qu'il soit plus complexe de les appliquer dans les autres types d'élevage du fait de la présence constante d'animaux dans les cases, ces mesures peuvent aussi y être transposées pour réduire la pression d'infection par *Eimeria sp.* ou *Cryptosporidium sp.*, notamment chez les jeunes ruminants.

La lutte contre les vecteurs biologiques des protozooses entre elle aussi dans le cadre de la lutte intégrée (Sangster 2001). Bien que plus largement détaillée dans le pendant sur les antiparasitaires externes de ce travail (Kegler 2021), elle est notamment employée contre la besnoïtose bovine dans le cadre de plans d'assainissement. Elle implique alors la mise en place de pièges spécifiques des insectes hématophages d'intérêt (dans ce cas les taons et les stomoxes), qui sont stratégiquement placés dans les zones de prédation de ces vecteurs (Lantuejoul 2015).

4. Sélectionner les animaux génétiquement résistants

La sensibilité individuelle aux parasites varie. Ainsi, dans un troupeau, on distingue deux types d'animaux à identifier : les individus hypersensibles, qui sont les plus forts excréteurs visés par les traitements mentionnés précédemment en partie I.B.2., et les individus les plus résistants. Le niveau d'immunité face au parasitisme, et en particulier aux strongles, est individu-dépendant et constitue un caractère héréditaire, doté d'une héritabilité variable selon l'espèce et la race, estimée à 0,25 en moyenne chez le mouton Mérinos et comprise entre 0,15 et 0,5 (Sangster 2001).

L'amélioration génétique d'une race en vue d'augmenter sa résistance aux strongles se fait alors d'une part par sélection des mâles qui présentent un FECRT bas ou dont la descendance présente un

FECRT bas, ou encore montrant un niveau d'anticorps circulants anti-strongles haut (Sangster 2001). Chez ces individus, le niveau de parasitisme est plus bas, l'excrétion des formes contaminantes aussi, ce qui implique un nombre moindre de traitement et donc une limitation du coût de la gestion du parasitisme du troupeau. Ces mâles sont ensuite les plus à même de diffuser largement et rapidement ces caractéristiques génétiques au sein de la race, et cette stratégie est déjà largement adoptée dans certains pays comme l'Australie. Il est toutefois à noter que cette résistance aux strongles est corrélée chez les individus porteurs à une baisse de production : une identification précise des marqueurs génétiques associés à cette résistance est souhaitable pour prévoir les schémas de sélection.

D'autre part, l'amélioration génétique de la race est permise par l'identification et l'exclusion de la reproduction des individus hypersensibles, afin d'augmenter la résistance génétique globale du troupeau (Moriniaux 2019). Comme évoqué précédemment, cette identification passe par la mise en œuvre systématique d'examens complémentaires adaptés, en particulier la coproscopie quantitative.

Là encore, cette sélection est inscrite au cœur des principes de l'élevage biologique, avec une mention dans le Règlement européen 834/2007 du 28 juin 2007 précisant que « la prévention des maladies est fondée sur la sélection des races et des souches » (Parlement européen 2007). Elle est d'autant plus cruciale que l'exposition des ruminants au parasitisme semble plus forte en élevage biologique qu'en élevage traditionnel, d'après les résultats d'enquêtes déclaratives menées par la SNTGV (Halfon 2019). Ce type de conduite d'élevage, qui par définition est fortement tourné vers l'adoption de la lutte intégrée, est donc largement concerné par les schémas de sélection génétique. La sélection de lignées ovines résistantes aux infestations semble d'ailleurs être la solution d'avenir pour le maintien de l'élevage ovin face à la menace croissante des résistances (Devos 2018).

C. Une lutte à toutes les échelles

Les modalités de l'adaptation des schémas thérapeutiques et de la lutte intégrée contre les parasitoses des animaux de rente sont variées, et la mise en place des programmes de lutte se fait à toutes les échelles.

1. Plans européens et nationaux

L'organisation des plans de surveillance et de lutte contre les maladies réglementées est encadrée par l'Union Européenne, dont les dispositions à cet égard sont transposées dans la loi française. La grande transformation de ces plans de surveillance et de lutte est initiée par l'adoption par le Parlement Européen du Règlement 2016/429 du 9 mars 2016, autrement appelé « Législation sur la Santé Animale » (LSA) (Parlement européen 2016), qui entre en vigueur le 21 avril 2021. La LSA réforme les grands principes de prévention et d'éradication des 63 maladies animales qu'elle liste, et précise les responsabilités des différents opérateurs de la filière (vétérinaires, laboratoires, autorités compétentes).

Le Règlement d'exécution de la Commission Européenne n°2018/1882 du 3 décembre 2018 porte ensuite l'application des dispositions plus précises de ces plans de lutte, et définit notamment la

nouvelle classification des maladies animales réglementées (Commission européenne 2018). Celles-ci sont classées en catégories A, B, C, D ou E avec un durcissement progressif des mesures associées :

- La catégorie E concerne l'ensemble des 63 maladies animales soumises à surveillance.
- La catégorie D contient les maladies soumises à surveillance pour lesquelles des restrictions de mouvements des animaux entre les États Membres s'appliquent.
- La catégorie C liste les maladies pour lesquelles le contrôle est volontaire de la part des États Membres, et soumises dans ce cas à des mesures de surveillance, de prévention et de lutte en vue de leur éradication.
- La catégorie B impose les mêmes mesures que la précédente, à la différence que le contrôle est cette fois imposé dans tous les États Membres.
- La catégorie A liste les maladies normalement absentes de l'Union Européenne soumises à plans d'urgence pour leur éradication immédiate.

L'ensemble des 63 maladies animales citées dans le règlement est donc a minima de catégorie E, avec différentes combinaisons possibles. La Figure 22 ci-dessous présente ces différentes combinaisons.

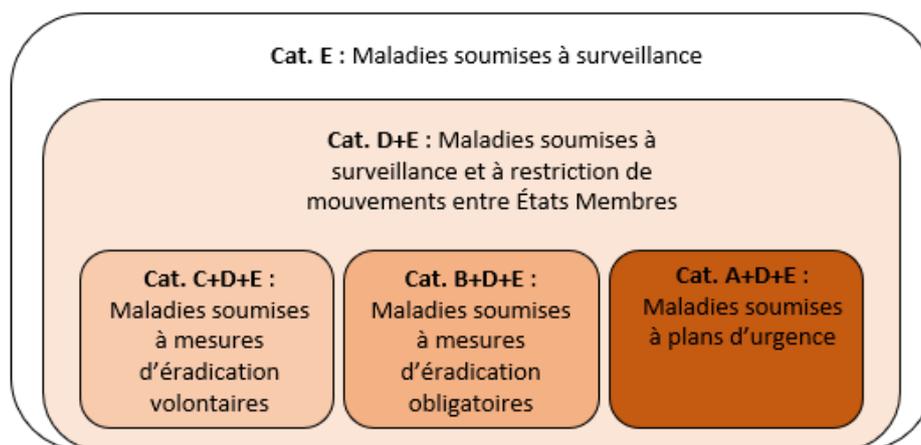


Figure 22 - Nouvelles catégories pour les maladies animales réglementées définies par la LSA. Source : Direction Régionale de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Forêt, Région Occitanie (DRAAF Occitanie 2021)

Parmi ces maladies, on retrouve citées plusieurs affections parasitaires dues à des helminthes ou des protozoaires, regroupées dans le Tableau XVI ci-dessous. La plupart d'entre elles sont des protozooses qui concernent les animaux de rente et les équidés. Une seule helminthiase est citée dans ces règlements, et est classée en catégorie C+D+E pour les canidés.

Tableau XVI - Liste des maladies parasitaires internes réglementées citées par la LSA, d'après le Règlement 2018/1882 de la Commission Européenne (Commission européenne 2018)

MALADIE	CATÉGORIE	ESPÈCES CONCERNÉES
Surra à <i>Trypanosoma evansi</i>	D+E	Bovins, ovins, caprins, équidés, porcins
Trichomonose génitale		Bovins
Dourine à <i>Trypanosoma equiperdum</i>		Équidés
Infection à <i>Echinococcus multilocularis</i>	C+D+E	Canidés

Ces mesures de prévention et d'éradication européennes sont ensuite transposées directement dans le droit français par l'Ordonnance 2021/1370 du 20 octobre 2021, qui modifie par son article 4 l'article L221-1 du Code Rural et laisse par là à l'Europe l'autorité de préciser les maladies concernées et les mesures à appliquer. Néanmoins, la liste des maladies réglementée peut être complétée par des maladies émergentes et des maladies dites « d'intérêt national », dont la liste reste encore à définir à l'heure actuelle. Il est d'ailleurs possible que la trichinellose, seule maladie parasitaire interne classée danger sanitaire de deuxième catégorie chez toutes les espèces sensibles par l'Arrêté du 29 juillet 2013 (Ministère de l'Agriculture 2013), soit intégrée à cette nouvelle liste des maladies d'intérêt national.

2. Projets régionaux et initiatives nouvelles

En marge de ces dispositions européennes et nationales, la LSA conserve l'intervention des Organismes à Vocation Sanitaire (OVS) que sont les Groupements de Défense Sanitaire (GDS) et les Groupements Techniques Vétérinaires (GTV), et l'État français garde la liberté de déléguer une partie des opérations de prévention et d'éradication des maladies réglementées. Ainsi, des projets de lutte contre le parasitisme peuvent être proposés et menés par des instances régionales. C'est le cas du projet ELEVE, monté en 2017 par le GTV Auvergne, et visant à accompagner un groupe de vétérinaires praticiens et d'éleveurs vers une gestion raisonnée du parasitisme reposant sur la lutte intégrée dans des zones à forts enjeux environnementaux (GTV Auvergne 2017).

D'autre part, la LSA permet une plus grande liberté dans la prise d'initiatives pour la gestion des maladies animales. Elle accorde aux intervenants de chaque filière l'opportunité de devenir des acteurs majeurs de la gestion sanitaire de la filière grâce à la mise en place de programmes sanitaires d'intérêt collectif. Le lancement de ces programmes régionaux est spontané de la part des acteurs des filières et initialement financé par eux, mais ils peuvent ensuite être reconnus par les autorités administratives par décret comme Accords Sanitaires d'Intérêt Collectifs (ASIC) et étendus à tout ou partie du territoire (Conseil des Ministres 2021). Il s'agit là d'un grand bouleversement pour l'organisation de la gestion des maladies animales, en laissant une plus grande part à la voix des acteurs de chaque filière pour déterminer les maladies qu'ils souhaitent voir réglementées, et notamment les maladies parasitaires, peu abordées au niveau européen et national.

L'ensemble des moyens actuellement à disposition pour répondre aux différentes problématiques d'émergence des résistances, de prise en compte des impacts environnementaux des molécules employées et de transformations de populations parasitaires est donc vaste. Il implique de repenser l'usage des antiparasitaires, à la fois dans les schémas thérapeutiques employés et par leur intégration dans des programmes plus larges de lutte intégrée. La lutte contre les parasitoses animales n'est plus

du seul ressort du vétérinaire praticien : elle est intégrée et encouragée par les autorités nationales et européennes, et soutenue à travers la mise en œuvre de programmes à toutes les échelles.

II. LES THÉRAPEUTIQUES ALTERNATIVES

Les moyens précédemment cités pour le contrôle des parasitoses animales sont applicables dès à présent, mais aucun d'entre eux ne propose de solution alternative concrète à la pharmacopée antiparasitaire interne actuelle dans le cas où les résistances deviendraient trop importantes. Plusieurs pistes d'avenir sont envisagées à l'heure actuelle pour pallier ce problème majeur, et sont à explorer pour obtenir de véritables options thérapeutiques applicables à grande échelle.

A. Les nouvelles familles chimiques

Les processus pour la découverte de nouvelles molécules sont longs et complexes. Quel que soit le domaine étudié et l'espèce ciblée, ils sont répartis en trois grandes étapes : exploration, découverte et développement (Selzer, Epe 2021). La première phase consiste en un screening large de l'ensemble des molécules pouvant présenter une activité antiparasitaire, soit par des essais *in vitro*, soit par une suite de modélisations après identification des cibles d'intérêt chez le parasite. La phase de découverte permet ensuite, parmi les molécules précédemment identifiées, d'optimiser les critères de sélection afin de cibler la molécule la plus efficace *in vitro*, qui devient alors la molécule candidate pour la dernière étape. La phase de développement vise à étudier en détail la molécule ciblée et à développer une formulation adaptée à l'usage en tant que médicament vétérinaire.

Au-delà du temps nécessaire à chacune de ces étapes, ce processus est onéreux et incertain, ce qui soulève pour les laboratoires la problématique de la rentabilité et explique l'absence de nouvelles substances sur le marché. Il faut ainsi compter entre 50 et 100 millions de dollars pour la découverte d'une nouvelle molécule, et jusqu'à 200 millions de dollars pour atteindre le développement d'un nouveau produit, le tout sur plus de douze années de recherches et de formalités (Hennessy 1997; Nixon et al. 2020). Ces difficultés permettent de mieux comprendre le faible nombre de nouvelles substances, et les tentatives de recyclage des molécules déjà connues.

1. Le recyclage pour un nouvel emploi des anciennes molécules

Au vu du coût de la recherche pharmaceutique et malgré l'urgence à développer de nouvelles molécules antiparasitaires pour aider à faire face au développement croissant des résistances, une grande partie du budget de recherche et développement des grands groupes pharmaceutiques vétérinaires est dépensée dans la protection des anciens médicaments dont les brevets sont expirés (Hennessy 1997). Dans cette optique, un certain nombre de molécules anciennes, évoquées dans la première partie de ce travail, est réétudié dans une optique de recyclage vers des indications nouvelles.

C'est le cas notamment du cuivre et de ses dérivés. Identifiés comme efficaces contre les nématodoses digestives mais peu employés, ils reviennent sur le devant de la scène dernièrement grâce à des études américaines et australiennes. L'oxyde cuprique est présenté sous forme de

particules contenues dans des capsules, administrées par voie orale (Bélanger et al. 2007). Une fois les capsules dissoutes, les particules de cuivre migrent jusque dans la caillette où elles restent piégées dans la muqueuse et assurent un relargage progressif et à faible dose d'ions Cu^{2+} pendant une durée pouvant s'étendre jusqu'à 3 mois. Ces ions permettent d'assurer une destruction des formes larvaires et adultes de *Haemonchus sp.* et *Teladorsagia sp.*, probablement par effet toxique sur les vers (Sangster 2001). Bien qu'ils soient commercialisés outre-Atlantique, aucune étude d'efficacité ni d'innocuité n'est réalisée pour ces produits en France, et leur usage doit rester prudent pour éviter l'apparition de signes d'intoxication lors de pâturage sur des sols non déficients en cuivre.

Certaines autres molécules de l'arsenal antiprotozoaire vétérinaire et humain, toujours employées dans certains pays étrangers dans le traitement de la trypanosomose, présentent en laboratoire un effet variable sur les formes larvaires des helminthes. Il s'agit des plusieurs diamidines : la pentamidine serait la plus efficace, suivie du diminazène et de l'aminostilbaminidine, pour finir par la furamidine. Ces substances permettent une inhibition du développement des larves, sans résistances croisées avec les autres molécules actuellement présentes sur le marché, ce qui en fait des produits d'intérêt pour une utilisation en association.

2. Les molécules d'avenir

Les molécules innovantes sont rares, et très peu sont réellement disponibles sur le marché pour un usage à grande échelle. On retrouve dans les publications de recherche des mentions de quelques substances pouvant être employées contre certains protozoaires ou helminthes.

Dans la lutte contre les protozoaires, deux nouvelles molécules peuvent être envisagées comme des pistes pour le développement de nouveaux médicaments. La première est le 2-(3-méthyl-4-(4-nitrophénoxy)phényl)-1,2,4-triazine-3,5(2H,4H)-dione ou nemazuril, une triazinone découverte en Chine en 2011 (Fei et al. 2013). Administrée avec la ration, elle est efficace contre la coccidiose aviaire à des doses de 2-6 mg/kg, et ne présente pas de résistances croisées avec les autres triazinones. L'autre substance en cours d'études est le trifloro-pyrido(1,2a)pyrimidin-2-one, qui est cette fois-ci une quinazolinone apparentée à l'halofuginone (Devos 2018). Néanmoins, des études plus approfondies sont nécessaires pour le permettre le développement d'un médicament employant ces molécules comme principes actifs.

Seules trois nouvelles molécules sont recensées contre les nématodes (Devos 2018; Anses 2021). Parmi elles, le monépanel et l'émodepside font partie de la pharmacopée antiparasitaire vétérinaire française employée actuellement. Le monépanel est déjà menacé par l'émergence de résistances chez les ovins en Europe. L'émodepside, qui aurait pu être envisagé comme nouvelle alternative chez les animaux de rente chez qui il est efficace pour le traitement des nématodoses digestives, n'est pour le moment commercialisé que chez les carnivores domestiques au vu du coût trop élevé de sa production qui exclue toute application chez les grandes espèces dans une optique de rentabilité économique. La troisième molécule est le derquantel de la famille des spiroindoles, déjà commercialisé ailleurs en Europe en association avec l'abamectine dans la spécialité *Startec ND*, mais non disponible en France. Cette association est justifiée par l'efficacité insuffisante du derquantel contre *Haemonchus sp.* et *Teladorsagia sp.*, mais ces deux parasites sont aussi ceux présentant le plus de résistances aux endectocides, ce qui induit une efficacité globale de la spécialité non satisfaisante.

Enfin la tribendimidine est une molécule de découverte ancienne, puisqu'elle est signalée pour la première fois en 1970 en Chine pour un usage contre les nématodoses digestives canines (Devos 2018). Elle semble cependant pouvoir offrir une efficacité plus large sur les cestodes et les trématodes. Bien qu'actuellement non étudiée pour un emploi vétérinaire, elle est la cible de plusieurs études en médecine humaine, ce qui pourrait déboucher sur des applications en médecine vétérinaire par extrapolation.

Le Tableau XVII suivant présente l'ensemble de ces molécules prometteuses, qui sont le fruit de la recherche dans le domaine des antiparasitaires internes sur la dernière décennie. Le faible nombre et le temps nécessaire à leur développement incitent la pharmacopée vétérinaire à se tourner vers des traitements alternatifs, inspirés du monde végétal ou animal plutôt que de la chimie pure.

Tableau XVII - Nouvelles molécules chimiques contre les parasitoses internes, d'après DEVOS (Devos 2018)

INDICATION	MOLÉCULES	STATUT ET COMMENTAIRES
Coccidiose aviaire	Némazuril	En cours de recherche
	Trifuloro-pyrido(1,2a)pyrimidin-2-one	
Nématodoses digestives	Monépantel	Commercialisé en France chez les ruminants – résistances rapportées en Europe
	Émodepside	Commercialisé en France chez les carnivores – coûts de production trop élevés pour une application chez les ruminants
	Derquantel	Commercialisé en Europe en association avec l'abamectine
Trématodoses, nématodoses et cestodoses	Tribendimidine	En cours de recherche

B. La lutte biologique contre les endoparasites

Au vu des difficultés liées à la production de nouvelles substances antiparasitaires de synthèse, il semble évident que les molécules d'avenir seront issues en grande partie du « naturel », provenant à la fois de parasitoïdes, de bactéries, de fungi ou d'animaux, comme c'est déjà le cas pour les avermectines, issues de la bactérie *Streptomyces avermitilis*, ou de l'émodepside tiré d'un champignon parasite des feuilles de camélia (Nixon et al. 2020).

1. Les protéines bactériennes

Outre l'espoir de découverte d'une nouvelle lactone macrocyclique, la piste la plus prometteuse actuellement réside dans la bactérie tellurique *Bacillus thuringiensis*, et plus particulièrement dans sa protéine Cry5B (Sanders et al. 2020). Déjà employée comme insecticide biologique d'une part, et

adoptée par le génie biologique pour être intégrée à certaines souches végétales génétiquement modifiées d'autre part, elle possède des propriétés nématocides jusque là inusitées. Une fois ingérée par l'hôte puis absorbée par le parasite, elle active trois protéines parasitaires qui se lient aux liposphingolipides des cellules du tube digestif. Cette association forme un pore, qui entraîne la destruction du système digestif du parasite et donc sa mort.

D'une efficacité déjà prouvée *in vitro*, elle est désormais utilisable *in vivo* grâce à la formulation récente d'un nouvel excipient. Dans la pratique, c'est donc directement la bactérie sous forme végétative qui est administrée à l'animal par voie orale, et qui une fois dans le tube digestif produit la protéine Cry5B *in situ*, avant d'être lysée par les monoterpénoïdes contenus dans les huiles essentielles végétales associées à la formulation. On peut donc considérer cette piste de traitement comme un paraprobiotique, qui permet une réduction de l'excrétion des œufs, mais aussi des populations larvaires et adultes.

2. Les peptides de venin d'araignées

Plusieurs peptides de venin d'araignée sont à l'étude et démontrent des résultats encourageants *in vitro*, sans applications directes possibles pour le moment en l'absence de preuves d'efficacité *in vivo* (Herzig et al. 2020). Les cibles de ces toxines sont variables, avec un effet majoritairement anthelmintique. Le peptide Hi1a de venin d'araignée permet *in vitro* d'inhiber le développement des larves d'*Haemonchus contortus*, quand le gomesin est efficace à la fois sur les nématodes et sur *Plasmodium sp.* en laboratoire. Certains peptides de venin de *Latrodectus mactans tedecimgutattatus* ou veuve noire, comme l' ϵ -latroinsectotoxin, présentent un effet négatif sur la croissance de plusieurs nématodes non parasitaires.

3. Les peptides de venin de serpents

Les venins de serpents sont aussi largement étudiés pour leur effet antiprotozoaire. La plupart des molécules retenues sont des peptides cationiques (Herzig et al. 2020). Le plus prometteur est peut-être le crovirin, une protéine sécrétoire riche en cystéine (CRISP) issue du venin du crotale des prairies *Crotalus viridis*. Il est en effet actif sur la majorité des protozoaires, avec l'avantage d'être efficace à des concentrations non toxiques pour les cellules hôtes.

Plusieurs autres substances sont également à l'étude pour leur action contre des protozoaires précis :

- Le bicarinalin et le trimorphin, issus du serpent lyre *Trimorphodon biscutatus lambda*, présentent une efficacité *in vitro* contre *Leishmania sp.*
- La crotamine, tirée du crotale cascabelle *Crotalus durissus terrificus*, est employée contre *Plasmodium sp.*
- Le mastoparan et le melittin sont actifs contre *Trypanosoma sp.*
- Enfin, on utilise *in vitro* le peptide C-type lectin du serpent jararaca *Bothrops pauloensis* contre *Toxoplasma sp.*

Malgré l'intérêt croissant porté aux substances d'origine animale, aucune d'entre elle n'a pour le moment dépassé le stade des essais in vitro pour des tentatives d'usage en conditions réelles.

4. Les extraits d'animaux marins

La faune et la flore marines sont riches en inspiration pour la sélection de nouvelles substances à effet antiparasitaire (Mayer et al. 2009). Si la plupart des molécules identifiées ciblent des protozoaires, les alcaloïdes issus de l'éponge marine *Echinodictyum sp.*, identifiés sous les noms echinobétaine A et B, font figure d'exceptions en offrant une action nématocidique.

D'autres produits issus d'éponges marines permettent de lutter in vitro contre *Leishmania sp.* : l'ent-plakortide P, tiré de l'éponge *Plakortis sp.*, et l'isokaterpin de l'éponge *Callyspongia sp.* sont tous deux actifs contre ce parasite. Leur mode d'action est d'ailleurs bien identifié, avec une inhibition de l'adénosine phosphorubosyl transférase parasitaire. Le peptide de l'escargot de mer *Conus californicus* agit pour sa part sur *Toxoplasma sp.* sans que les mécanismes précis de son mode d'action soient connus (Herzig et al. 2020).

5. Les champignons nématophages

L'emploi de fungi prédateurs, de manière similaire à ce qui se fait contre les acariens (Kegler 2021), est une idée relativement récente. Elle a pour but de réduire la durée de vie des larves de nématodes dans les selles émises sur les pâtures (Devos 2018). Le champignon le plus étudié est *Duddingtonia flagrans*, naturellement présent dans le sol de certaines prairies en Europe et ailleurs dans le monde.

D. flagrans est administré quotidiennement par voie orale sous forme de spores. Ces dernières transitent à travers le tube digestif et sont libérées intactes dans les selles, où elles germent et se multiplient rapidement (Bélanger et al. 2007; Selzer, Epe 2021). Le mycélium ainsi créé forme un réseau d'hyphes adhésifs qui assure la capture des larves de nématodes lors de leur éclosion dans les selles et leur destruction (Azimonti et al. 2020). Ce procédé permet donc une réduction de la charge parasitaire infestante au pâturage.

Le laboratoire australien International Animal Health Product Pty Ltd. commercialise une spécialité contenant ce champignon, le *BioWorma ND*, considéré comme un additif alimentaire zootechnique et pas comme un médicament vétérinaire (Azimonti et al. 2020). Une demande d'AMM centralisée européenne est déposée en 2020 pour ce produit, mais rejetée par l'European Food Safety Authority (EFSA) mandatée par la Commission Européenne. En effet, le groupe de travail assigné à l'étude de ce dossier n'a pas pu conclure sur la toxicité de la spécialité pour l'animal traité et par conséquent pour l'humain consommateur de denrées animales par absence d'études plus poussées sur les métabolites. En revanche, le niveau de risque de *D. flagrans* sur l'environnement est jugé acceptable, au vu de son caractère tellurique naturel. La demande d'AMM a donc été rejetée dans l'attente d'études complémentaires.

Outre le faible niveau de connaissances sur le métabolisme de ce champignon, son usage peu adapté aux animaux en pâture est un frein à son emploi plus large (Bélanger et al. 2007). Il nécessite en effet un usage quotidien, avec une efficacité très variable sur le terrain qui le rendent difficile d'emploi (Selzer, Epe 2021).

Bien que très variées en nombre, les substances issues du monde animal ou d'autres microorganismes n'ont que peu d'applications en pratique, principalement par manque d'études plus poussées sur les conditions d'emploi. Elles restent néanmoins des pistes intéressantes pour le développement de futures substances antiparasitaires internes vétérinaires.

C. Traiter les parasitoses internes avec des plantes et extraits végétaux

Avec l'essor de l'agriculture biologique depuis la mise en place du premier plan pluriannuel de développement de l'agriculture biologique (PPDAB) en 1998 (Direction Générale de l'Enseignement et de la Recherche 2017), l'usage des plantes et des extraits végétaux en élevage se démocratise.

1. Plantes employées en pâturage ou enfouissage

Les plantes nutraceutiques, aussi appelées « fourrages bio-actifs », possèdent à la fois des propriétés nutritionnelles intéressantes et une activité pharmacologique, ici antiparasitaire (Moriniaux 2019; Camuset et al. 2020). Elles sont une piste d'avenir pour la lutte contre les parasitoses internes car elles permettent de réduire l'utilisation des anthelminthiques.

1.1. Modes d'action

Ces plantes fourragères ne sont par définition employées que chez les herbivores, et plus particulièrement les ruminants. Leurs effets sont en effet peu étudiés chez les équidés malgré une probable efficacité. Ce sont majoritairement des plantes ligneuses ou des légumineuses fourragères riches en tanins. Leur efficacité varie selon le type de plante, sa localisation, la quantité absorbée, le parasite ciblé et l'espèce concernée (Camuset et al. 2020).

Deux composants spécifiques fournissent à ces végétaux leur efficacité. D'une part, la supplémentation en protéines qu'ils apportent à la ration permet d'améliorer l'immunité globale de l'hôte, et donc de faire baisser son niveau d'infestation (Bélanger et al. 2007). Elle permet par ailleurs d'augmenter l'état de santé global de l'animal, ce qui permet de diminuer l'impact du parasitisme sur son organisme (Sangster 2001).

D'autre part, ce sont les tannins qui assurent le rôle anthelminthique de ces plantes. Il s'agit de composés phénoliques hydrosolubles, qui forment des complexes stables avec les protéines (Camuset et al. 2020). Non absorbés par la paroi digestive de l'hôte, ils exercent leur activité anthelminthique sur les nématodes du tube digestif. Leur mode d'action est double. Ils provoquent d'un côté une action directe sur les parasites en induisant des perturbations dans le dégainement des larves et une baisse de la fertilité des strongles femelles. De l'autre, ils ont aussi une action indirecte sur le parasitisme en stimulant localement l'immunité de l'hôte et en régulant le pH ruminal.

Il existe encore de nombreuses inconnues quant à leur emploi chez les ruminants. En dehors des preuves d'efficacité manquantes de certaines plantes et dans certaines indications, le mode précis d'administration le plus adapté à l'usage dans la lutte contre le parasitisme n'est pas encore élucidé : complémentation à haute dose sur une courte durée ou à faible dose sur un intervalle de temps plus long, fréquence de répétition, dose minimale suffisante, et autres interrogations. Le pâturage libre est en revanche exclu des options évoquées, car la quantité précise absorbée par l'animal est alors bien trop complexe à évaluer puisque influencée par le chargement de la pâture et la saison (Camuset et al. 2020). Il semble toutefois nécessaire de rappeler ici qu'aucune preuve n'a pu être avancée à ce jour pour démontrer la croyance populaire selon laquelle les animaux sélectionneraient spontanément les plantes adaptées à leurs besoins dits « thérapeutiques ».

1.2. Utilisation dans la prévention des strongyloses digestives

Une activité contre les strongles digestifs lors d'un usage en pâture est rapportée pour un grand nombre de végétaux, regroupés dans le Tableau XVIII ci-dessous. Cette activité est confirmée in vitro pour certains d'entre eux : c'est le cas de l'acajou et des feuilles d'acacia chez les ovins, et du sainfoin chez les bovins, qui permet une diminution de 50% du nombre d'*Ostertagia sp.* sans influence sur l'action de *Cooperia sp.* (Camuset et al. 2020). Les tanins de roncier, de chêne et de noisetier ont pour leur part démontré une action préventive in vitro contre les strongyloses digestives des ruminants.

Tableau XVIII - Plantes présentant une efficacité en pâturage ou en fourrage contre les parasitoses internes, d'après CAMUSET et al. (Camuset et al. 2020)

PLANTES LIGNEUSES	FABACÉES	ASTÉRACÉES
Acacia Acajou Chêne pédonculé Noisetier Quebracho (châtaignier sud-américain) Roncier	Lotier pédonculé Lotier corniculé Sainfoin Sulla	Chicorée

L'efficacité de l'ensemble de ces végétaux varie selon leur teneur en tanins, idéalement située entre trois et cinq pour cent, et donc selon leur stade de développement en lien avec la saison (Camuset et al. 2020). Cependant, tous ne sont pas aussi faciles d'accès et d'usage. En pratique, en France, il est recommandé de sélectionner des parcelles couvertes de lotier, de chicorée ou de sainfoin pour y faire pâturer les animaux, de préférence entourées de haies et de zones boisées et notamment par des châtaigniers.

Deux facteurs limitants sont à prendre en considération. D'une part, il est montré chez les bovins qu'un régime riche en plantes à tannins, s'il permet la gestion du parasitisme, entraîne aussi une réduction significative de la croissance des animaux (Camuset et al. 2020). D'autre part, la possibilité que les populations parasitaires s'adaptent à ces pâtures atypiques n'est pas à exclure. En revanche, leur usage n'est absolument pas encadré, et dépend uniquement des pratiques d'élevage individuelles.

2. Les extraits végétaux en médecine vétérinaire : point sur la phytothérapie et l'aromathérapie

2.1. Cadre réglementaire

Contrairement aux plantes fourragères, l'usage des extraits végétaux et des huiles essentielles est encadré par la réglementation française car ils revendiquent des propriétés thérapeutiques et entrent donc dans la définition du médicament « par fonction » comme précisé dans la note de l'ANMV du 23 août 2013 : « L'usage de produits à base de plantes (huiles essentielles, additifs alimentaires...) dans le cadre de médecines alternatives en lieu et place de médicaments chimiques, notamment dans le cadre de politique de réduction d'usage de certaines catégories de médicaments induisant des résistances tels que les antibiotiques ou les antiparasitaires entraîne de facto la classification de statut de médicament vétérinaire pour ces produits » (Brusselle 2017). En tant que médicaments, les extraits végétaux et huiles essentielles nécessitent donc le dépôt de dossiers d'AMM et la détermination de LMR pour leur usage chez les animaux de rente.

Leur emploi est donc théoriquement encadré : l'usage de plantes dans le contexte de la phytothérapie ou de l'aromathérapie ne doit se faire que sur prescription d'un vétérinaire (Halfon 2019). Ce dernier peut choisir de prescrire une des deux spécialités possédant une AMM en 2019, ou bien une préparation magistrale extemporanée en employant des substances présentes dans le tableau 1 de l'annexe du Règlement européen 37/2010 du 22 décembre 2009 dans le cas d'une préparation destinée à un animal de rente (Commission européenne [sans date]). Ces substances végétales ne peuvent donc pas être employées directement par les détenteurs d'animaux dans un cadre d'automédication (Brusselle 2017).

Un nombre réduit de plantes se trouvent mentionnées dans cette annexe, comme présenté dans le Tableau XIX ; la majorité des plantes employées en phytothérapie et aromathérapie vétérinaires n'en font pas partie, ce qui les exclue d'un usage chez les animaux producteurs de denrées destinées à la consommation humaine (Brusselle 2017). Les plantes classées « Out of Scope » par l'EMA grâce à leur utilisation courante en alimentation humaine sont une exception à cette dernière règle : bien que n'appartenant pas au tableau 1 de l'annexe du Règlement 37/2010, elles peuvent être utilisées sans détermination de LMR. Si l'utilisation de la cascade permet d'élargir les options thérapeutiques à de nouvelles espèces, le nombre de substances pouvant être employé chez les animaux de rente reste très réduit.

Tableau XIX - Listes non exhaustives des plantes employées en phytothérapie ou aromathérapie vétérinaires selon leur statut réglementaire, d'après BRUSSELLE (Brusselle 2017)

PLANTES INSCRITES DANS LE TABLEAU 1	PLANTES NON INSCRITES DANS LE TABLEAU 1	PLANTES « OUT OF SCOPE »
<ul style="list-style-type: none"> - Aloes (<i>Aloe vera</i>) - Alfalfa (<i>Medicago sativa</i>) - Aubépine (<i>Crataegus monogyna</i>) - Boldo (<i>Pneumus boldus</i>) - Cannelle de Ceylan/vraie (<i>Cinnamon zeylanicum/verum</i>) - Chardon Marie (<i>Silybum marianum</i>) - Cyprès (<i>Cupressi sempervirens</i>) - Echinacée (<i>Echinacea purpurea</i>) - Gentiane (<i>Gentiana lutea</i>) - Ginkgo (<i>Ginkgo biloba</i>) - Ginseng (<i>Panax ginseng</i>) - Grande Ortie (<i>Urtica dioica</i>) - Hamamélis (<i>Hamamelis virginiana</i>) - Lespedeza (<i>Lespedeza capitata</i>) - Marronnier d'Inde (<i>Aesculus hippocastanum</i>) - Mélisse (<i>Melissa officinalis</i>) - Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) - Romarin (<i>Rosmarinus officinalis</i>) - Sauge sclérée (<i>Salvia sclarea</i>) - Sureau (<i>Sambucu nigra</i>) - Eucalyptus Citronné (<i>Eucalyptus citriodora</i>) - Eucalyptus radié (<i>Eucalyptus radiata</i>) - Genévrier commun (<i>Juniperus communis</i>) - Laurier noble (<i>Laurus nobilis</i>) - Lavande et lavandins (<i>Lavandula hybrida</i>) - Menthe Poivrée (<i>Mentha piperita</i>) - Thym thujanol (<i>Thymus vulgaris thujanoliferum</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - Alchémille (<i>Alchemilla vulgaris</i>) - Camomille noble (<i>Chamaemelum nobile</i>) - Curcuma (<i>Curcuma longa</i>) - Desmodium (<i>Desmodium adscendens</i>) - Eschscholtzia (<i>Eschscholtzia californica</i>) - Fumeterre (<i>Fumaria officinalis</i>) - Grande Camomille (<i>Tanacetum parthenium</i>) - Griffonia (<i>Griffonia simplicifolia</i>) - Marjolaine (<i>Origanum majorana</i>) - Mélilot (<i>Melilotus officinalis</i>) - Niaouli (<i>Melaleuca quinquenervia</i>) - Noyer (<i>Juglans regia</i>) - Olivier (<i>Olea europaea</i>) - Origan compact (<i>Origanum compactum</i>) - Orthosiphon (<i>Orthosiphon stamineus</i>) - Passiflore (<i>Passiflora incarnata</i>) - Pin sylvestre (<i>Pinus sylvestris</i>) - Plantain lancéolé (<i>Plantago lanceolata</i>) - Prêle (<i>Equisetum arvense</i>) - Ravintsara (<i>Cinnamomum camphora</i>) - Réglisse (<i>Glycyrrhiza glabra</i>) - Reine des prés (<i>Spiraea ulmaria</i>) - Rhodiola (<i>Rhodiola rosea</i>) - Saule (<i>Salix alba</i>) - Scrofulaire (<i>Scrophularia nodosa</i>) - Tea Tree (<i>Melaleuca alternifolia</i>) - Tribulus (<i>Tribulus terrestris</i>) - Valériane (<i>Valeriana officinalis</i>) - Ylang Ylang (<i>Cananga odorata</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - Ail (<i>Allium sativum</i>) - Artichaut (<i>Cynara scolymus</i>) - Avoine (<i>Avina sativa</i>) - Basilic exotique (<i>Ocimum basilicum basilicum</i>) - Carotte (<i>Daucus carotta</i>) - Cassis (<i>Ribes nigrum</i>) - Clou de Girofle (<i>Eugenia caryophyllus</i>) - Radis noir (<i>Raphanus sativus</i>)

En parallèle de ces contraintes réglementaires concernant la sécurité des produits végétaux pour le consommateur de denrées d'origine animale, la réglementation encadrant l'élevage biologique impose des contraintes d'efficacité. En cas de maladies, les animaux en élevage biologique doivent être traités sans délai et de préférence avec des traitements alternatifs « à condition qu'ils aient un effet thérapeutique réel sur l'espèce animale concernée et sur l'affection pour laquelle le traitement est prévu » (Commission européenne 2008). La justification de l'efficacité des substances végétales pour chaque indication et chaque espèce est donc actuellement toujours de la responsabilité du prescripteur.

2.2. Indications et plantes employées

Dans la pratique, la pharmacopée employée en phytothérapie et aromathérapie contre les parasitoses internes est réduite. En phytothérapie, elle regroupe essentiellement l'ail, la cannelle de Chine, la litsée, la menthe poivrée, l'origan, le thym et l'arbre à thé (Camuset et al. 2020). Ces substances sont couramment employées dans le traitement des strongyloses, de la fasciolose et de la paramphistomose des ruminants. Néanmoins, l'origan et l'arbre à thé n'appartenant ni au tableau 1 de l'annexe du Règlement 37/2010 du 22 décembre 2009 ni à la liste des substances « Out of Scope » de l'EMA, leur usage est à proscrire chez les animaux producteurs de denrées destinées à la consommation humaine. On citera aussi les extraits d'armoise et de betterave, recommandés pour la gestion des protozooses (Devos 2018).

En aromathérapie, les substances les plus actives contre les helminthes digestifs contiennent des phénols, comme le thym ou le carvacrol, ou des cétones comme le camphre. La cannelle et le clou de girofle sont aussi employés en aromathérapie (Camuset et al. 2020).

Enfin, deux extraits de végétaux marins montrent des résultats prometteurs contre la trichomonose. Il s'agit du terpène de *Laurencia scoparia*, une algue rouge, et du karatungiol A extrait de l'algue symbiotique *Amphidinium sp.* (Mayer et al. 2009).

Si l'usage des plantes et extraits végétaux est de plus en plus répandu grâce à l'essor de l'élevage biologique et aux diverses considérations sociétales visant à revenir à des méthodes dites « naturelles », l'encadrement réglementaire associé n'est encore pas suffisamment large ni suffisamment appliqué pour permettre une protection de la santé du consommateur de denrées d'origine animale. Malgré l'interdiction théorique de l'automédication en phytothérapie et aromathérapie et de l'emploi d'un grand nombre de substances chez les animaux de rente, ces pratiques frauduleuses sont monnaies courantes et peuvent entraîner des conséquences non négligeables sur la sécurité des aliments et sur l'image des filières. L'absence totale de réglementation encadrant l'usage des plantes nutraceutiques est elle aussi alarmante dans le contexte actuel où ces pratiques sont fortement encouragées par le grand public.

D. La lutte immunologique

Le développement de vaccin est la dernière piste d'avenir pour la lutte contre les parasitoses internes et dans un contexte de résistances croissantes. On distingue deux grands types de procédés vaccinaux : d'une part les vaccins vrais, qui stimule le système immunitaire de l'hôte pour lutter contre le parasite ciblé, et d'autre part les vaccins visant à diluer les allèles de résistance dans la population de parasites.

1. Les vaccins vrais stimulant l'immunité de l'hôte

Bien qu'encore peu présents sur le marché vétérinaire, les vaccins stimulant l'immunité de l'hôte sont une plus-value non négligeable. En effet, en faisant intervenir l'immunité de l'hôte, ils ne génèrent pas de résistances à proprement parler, même s'ils peuvent présenter une efficacité incomplète dans certains cas.

1.1. Vaccination anthelminthique

La totalité des vaccins à visée anthelminthiques présents sur le marché vétérinaire ou encore à l'étude en laboratoire sont composés de parasites entiers, vivants ou atténués, ou de substances immunogènes extraites des parasites ciblés. Les connaissances actuelles ne permettent en effet pas de produire des protéines parasitaires recombinantes (Selzer, Epe 2021). Leur efficacité n'est pas non plus totale, mais ils permettent une destruction suffisante et une réduction des contaminations. Des modèles mathématiques mettent d'ailleurs en évidence qu'une efficacité vaccinale de 80% chez 80% des animaux traités permet une réduction significative des niveaux d'infestation et du recours aux antiparasitaires internes (Sangster 2001).

Le premier vaccin disponible est mis au point à la fin des années 1970 à l'Université de Glasgow, et cible les dictyocauls des ruminants (Selzer, Epe 2021). Il s'agit du *Bovilis Huskvac ND* commercialisé par le laboratoire MSD au Royaume-Uni (NOAH 2021). Il contient un mélange de larves L3 de *Dictyocaulus sp.* irradiées donc non contaminantes et de larves L3 viables, qui est à administrer par voie orale chez les bovins uniquement.

Le vaccin *Barbervax ND* permet d'immuniser les ovins contre *Haemonchus sp.* (Moredun Foundation 2021; Selzer, Epe 2021). Disponible au Royaume-Uni, en Australie et en Afrique du Sud depuis 2014, il est commercialisé par les laboratoires DAFWA Parasitology situés à Albany en Australie. Il permet l'obtention d'un haut titrage en anticorps anti-strongles suite à des injections répétées de protéines purifiées issues de la paroi intestinale du parasite. Ce dernier ingère ensuite les anticorps avec son repas sanguin, ce qui entraîne la lyse de son tube digestif et sa mort, avec une efficacité avoisinant les 80%.

Aucun vaccin n'est actuellement disponible en France avec une indication anthelminthique. Un vaccin contre la fasciolose bovine, permettant la réduction du nombre de parasite et de la ponte, est en cours d'étude sans date de commercialisation annoncée (Devos 2018).

1.2. Vaccination antiprotozoaire

En ce qui concerne les vaccins ciblant des protozoaires, le vétérinaire français est mieux équipé. Deux spécialités destinées aux chiens sont disponibles en France ; le dernier vaccin antiprotozoaire n'étant commercialisé qu'aux États-Unis pour les bovins.

Le vaccin antiprotozoaire le plus couramment employé en France est le *Pirodog ND*, commercialisé par Boehringer Ingelheim (Anses 2021; Selzer, Epe 2021). Il contient une souche inactivée de *Babesia canis*, et s'injecte aux chiens de plus de cinq mois avec un rappel de primovaccination à un mois puis des rappels semestriels à annuels selon le contexte épidémiologique. Il permet une réduction de la fréquence d'apparition et de la gravité des signes cliniques de la piroplasmose canine.

Un autre vaccin antiprotozoaire, qui permet cette fois la réduction de la fréquence d'apparition et de la gravité des signes cliniques de la leishmaniose canine, est disponible en France (Anses 2021; Selzer, Epe 2021). Le *CaniLeish ND* des laboratoires Virbac contient des protéines extraites de *Leishmania infantum*, peut être employé à partir de 6 mois chez les chiens avec deux rappels de primovaccination espacés d'un mois suivis de rappels annuels. Son efficacité n'est cependant que partielle, et elle n'est pas prouvée chez les animaux déjà infectés.

Enfin, le vaccin *Trichguard ND* contre la trichomonose génitale bovine n'est disponible qu'aux États-Unis. Il permet de réduire la multiplication de *Tritrichomonas foetus* et par conséquent sa propagation au sein du troupeau (Boehringer Ingelheim 2021; Selzer, Epe 2021). Il existe d'ailleurs seul ou en association avec *Campylobacter sp.* et plusieurs souches de *Leptospira sp.* pour une protection plus complète contre certains pathogènes responsables de problématiques liées à la reproduction.

2. Les vaccins anticoccidiens agissant par dilution

Ces médicaments vétérinaires sont classés à part car leur mode d'action est unique. Uniquement destinés à la prévention et au traitement de la coccidiose aviaire, ils combinent plusieurs stratégies de protection.

Le premier type de vaccin contient une quantité limitée d'oocystes vivants d'*Eimeria sp.* issus de souches isolées avant la commercialisation à grande échelle des anticoccidiens vétérinaires, donc sensibles à ces molécules (Chapman 1997; Sangster 2001). Administrées par voie orale après un traitement anticoccidien, ces souches sensibles se multiplient chez l'hôte, qui est alors faiblement parasité mais porteur de souches résistantes. Par compétition entre les différentes lignées, les coccidies sensibles vont donc diluer les génotypes résistants, ce qui permet de s'assurer d'une efficacité totale ou quasi-totale du traitement suivant qui se fait avec une molécule anticoccidienne différente de la première. Ces vaccins ne s'emploient donc pas seuls, mais intégrés à un programme séquencé en alternance avec une chimiothérapie anticoccidienne.

Ce premier type de vaccins n'est pas utilisé en Europe pour des raisons de sécurité (Selzer, Epe 2021). On ne trouve en France qu'un vaccin contenant des coccidies atténuées, le *Paracox ND*, dont le fonctionnement est similaire à celui présenté ci-dessus (Devos 2018; Anses 2021). Cette technologie nécessitant des étapes de production supplémentaire, elle est onéreuse, et donc très peu employée en production mais réservée aux élevages reproducteurs (Sangster 2001).

Ces vaccins ne stimulent que faiblement l'immunité des volailles traitées, et il existe un risque de perte de contrôle sur l'infestation vaccinale, qui nécessite alors l'emploi d'amprolium (Sangster 2001). Une piste d'avenir pour la vaccination anticoccidienne est le développement de vaccins permettant de stimuler l'immunité maternelle afin de protéger la descendance, donc la durée de vie en production de poulets de chairs de dépasse guère la durée de protection maternelle, et qui permettrait une réduction importante du nombre d'oiseaux à vacciner.

Grâce à leur mode d'action sur le parasitisme complètement différent de celui de la pharmacopée antiparasitaire classique, les vaccins antiparasitaires offrent des pistes d'associations précieuses au

sein de protocoles thérapeutiques innovants. Bien que peu développés à l'heure actuelle, ils constituent des pistes d'avenir sérieuses alliant efficacité dans un contexte de résistances aux antiparasitaires classiques et respect des exigences de sécurité des aliments et de protection environnementale.

Les pistes de gestion du parasitisme interne proposées pour atteindre les nouveaux objectifs de préservation de l'environnement, ralentissement du développement des résistances et prise en compte de l'évolution des parasitoses en garantissant la sécurité du consommateur sont donc très variées. Certaines d'entre elles sont applicables dès aujourd'hui et passent à la fois par une transformation des méthodes zootechniques et un nouvel usage des antiparasitaires à notre disposition. D'autres ouvrent la voie du traitement futur des parasitoses animales, en introduisant de nouvelles substances et de nouvelles approches thérapeutiques. L'évolution est grande par rapport à la lutte contre les parasites internes menée en 1970, et l'avenir riche de nouvelles perspectives de gestion intégrée encore non explorées.

CONCLUSION

Le traitement des parasitoses animales est au cœur des enjeux actuels de la médecine vétérinaire, tout comme il était déjà d'un intérêt majeur en 1970. L'importance de ces maladies animales est ressentie dès le milieu du XXème siècle avec la découverte de nouveaux parasites non identifiés jusque-là chez l'animal, puis par la mise en évidence des risques zoonotiques et des pertes économiques majeures associées à leur présence. En réponse à ces considérations, les maladies parasitaires font partie des domaines de recherche en santé animale les plus actifs depuis 1970, et les antiparasitaires représentent aujourd'hui la plus grosse part du marché du médicament vétérinaire en France d'après l'Association Interprofessionnelle d'Étude du Médicament Vétérinaire (AIEMV).

Les avancées dans ce domaine sont majeures, tant par la nouveauté dans les principes actifs qu'en termes de pharmacocinétique, pharmacodynamie, galénique et toxicologie. La pharmacopée disponible en 1970 pour le traitement des parasitoses internes est extrêmement large, couvrant des substances variées d'origine végétale ou minérales et un grand nombre de produits de synthèse dont certains sont encore employés aujourd'hui : imidazothiazoles, nitroimidazoles, benzimidazoles, dérivés de pipérazine, sulfamides, salicylanilides et tétrahydropyrimidines en sont quelques exemples. De nouvelles familles d'antiparasitaires ont vu le jour à la fin du siècle dernier, venant s'associer aux molécules anciennes dans la thérapeutique antiparasitaire : quinazolinones et triazinones contre les protozoose ; diphényloxydes, sulfonamides, isoquinolines, amino-acétonitriles, dispeptides et majoritairement endectocides contre les helminthiases. La sélection de ces principes actifs est corrélée à une nette chute dans la toxicité des molécules employées, principalement pour l'animal cible mais aussi pour le manipulateur. L'évolution des galéniques a permis la commercialisation de formulations innovantes permettant un relargage prolongé des substances actives grâce à des bolus intraruminaux, mais aussi de formes administrables autrement que par voie orale et donc plus faciles d'emploi comme les pour-on et spot-on.

A l'origine de ces bouleversements, on retrouve notamment la mise en application de la loi de mai 1975 relative à la pharmacie vétérinaire qui introduit les notions d'Autorisation de Mise sur le Marché, d'ayants-droits du médicament vétérinaire et de Limite Maximale de Résidus, encadrant la production, la délivrance et l'emploi des antiparasitaires vétérinaires vers un meilleur contrôle et une plus grande fiabilité. La réglementation européenne ajoute par la suite de nouvelles normes communautaires concernant les substances employées et un nouveau cadre de prescription, avec l'instauration du principe de la « cascade » proposé par les instances françaises et adopté communautairement.

L'impact de ces évolutions peut être mesuré dans l'évolution de l'organisation du marché du médicament vétérinaire, avec une spécialisation et un regroupement des laboratoires et entreprises du médicament. Le durcissement des exigences en matière d'efficacité et de sécurité du médicament vétérinaire, qui vise notamment à offrir une protection optimale du consommateur de produits d'origine animale, entraîne une réduction drastique dans le nombre de laboratoires qui, associée à la fragmentation par espèces du marché, est à l'origine depuis 1990 d'une diminution sans précédents du nombre de substances disponibles pour le traitement des parasitoses internes. La disparition de ces options thérapeutiques soulève une nouvelle problématique de disponibilité du médicament, qui se traduit par une réduction voire une absence d'alternatives thérapeutiques chez certaines espèces mineures ou pour certaines affections mineures, non résolue actuellement et aggravée par le constat qui suit.

En effet, après 50 ans d'usage de certaines molécules et l'emploi massif des endectocides ces dernières années, les grandes instances de veille en santé animale dressent un bilan alarmant de l'apparition et du développement de résistances aux antiparasitaires internes, corrélé à l'absence d'arrivée de nouvelles molécules depuis la fin des années 1990. En parallèle de ces résistances qui, dans certaines régions du monde, limitent d'autant plus drastiquement la pharmacopée utilisable contre les parasitoses concernées, la prise de conscience écologique globale soulève la question jusqu'alors écartée de l'écotoxicité des antiparasitaires sur la faune non-cible, et notamment sur la microfaune des prairies, la faune aquatique et les abeilles, au centre des préoccupations actuelles. Enfin, les échanges internationaux et les changements climatiques, dont on commence seulement à mesurer l'impact, impliquent la circulation et l'implantation de certains parasites dans des zones autrefois indemnes, ce qui induit l'émergence de maladies parasitaires nouvelles en France et en Europe.

Les perspectives pour l'avenir sont encore incertaines, avec des tentatives d'emploi de solutions innovantes mais pour le moment encore insuffisantes telles que la vaccination antiparasitaire et lutte intégrée à l'aide de certains fungi spécifiques des nématodes. L'application à plus large échelle de ces innovations, qui permettraient de répondre aux exigences sociétales croissantes, nécessite une recherche plus poussée dans le domaine qui ne peut être envisagée qu'à la suite du recrutement de nouveaux acteurs ou nouveaux partenaires pour les laboratoires et industries vétérinaires. Dans une dynamique diamétralement opposée, l'essor de l'élevage biologique motive la réémergence de l'usage de certaines solutions thérapeutiques anciennes, issues notamment du monde végétal à travers un recours croissant à la phytothérapie et à l'aromathérapie, qui devront être intégrées par le législateur français et européen afin de pouvoir continuer à assurer une sécurité alimentaire satisfaisante.

BIBLIOGRAPHIE

1. AIEMV, 2020. *Marché 2020 France, chiffres clés* [en ligne]. [Consulté le 2 novembre 2021]. Disponible à l'adresse : https://www.simv.org/sites/default/files/marche_2020_france_chiffres_aiemv_publics_-_annuel_2020.pdf
2. ALLES, G., 1974a. *Traitement et prophylaxie de l'histomonose du dindon. Utilisation d'un nouveau produit : le niflursol*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Créteil : Faculté de Médecine de Créteil.
3. ALLES, G., 1974b. *Traitement et prophylaxie de l'histomonose du dindon. Utilisation d'un nouveau produit : le niflursol*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Créteil : Faculté de Médecine de Créteil.
4. AMALRIC, M., 1976a. *Revue bibliographique des principaux anthelminthiques utilisables chez les équidés*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Toulouse : Université Paul Sabatier.
5. AMALRIC, M., 1976b. *Revue bibliographique des principaux anthelminthiques utilisables chez les équidés*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Toulouse : Université Paul Sabatier.
6. AMAR, H., 2015. Prise en compte du risque écotoxicologique des antiparasitaires. *La Semaine Vétérinaire*. 26 juin 2015. N° 1636, pp. 30.
7. ANDRILLON, C., 1974. *La dictyocaulose des équidés*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Toulouse : Université Paul Sabatier.
8. ANSES, 2016. *Expositions professionnelles aux pesticides en agriculture. Volume n°3 : Étude de cas sur l'élevage ovin* [en ligne]. Maisons-Alfort. [Consulté le 3 mai 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.anses.fr/fr/content/publication-du-rapport-sur-les-expositions-professionnelles-aux-pesticides-mieux-conna%C3%A0tre>
9. ANSES, 2019. *Cas d'expositions humaines à des médicaments vétérinaires. Étude rétrospective des cas enregistrés dans la base de pharmacovigilance vétérinaire en 2018* [en ligne]. Maisons-Alfort : Anses. [Consulté le 5 novembre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.anses.fr/fr/content/rapport-de-lanses-cas-d%E2%80%99expositions-humaines-%C3%A0-des-m%C3%A9dicaments-v%C3%A9t%C3%A9rinaires-%C3%A9tude>
10. ANSES, 2021. Index des Médicaments vétérinaires autorisés en France. *Index des RCP* [en ligne]. 2021. [Consulté le 2 octobre 2021]. Disponible à l'adresse : <http://www.ircp.anmv.anses.fr/>
11. AZIMONTI, G., DE LOURDES BASTOS, M., CHRISTENSEN, H., DUSEMUND, B., KOS DURJAVA, M., KOUBA, M., LÓPEZ-ALONSO, M., LÓPEZ PUENTE, S., MARCON, F., MAYO, B., PECHOVÁ, A., PETKOVA, M., RAMOS, F., SANZ, Y., VILLA, R., WOUTERSEN, R., CHESSON, A., COCCONCELLI, P., RYCHEN, G., WALLACE, J., GALOBART, J., INNOCENTI, M., BROZZI, R. et SAARELA, M., 2020. Safety and efficacy of BioWorma® (*Duddingtonia flagrans* NCIMB 30336) as a feed additive for all grazing animals. *EFSA Journal*. 2020. Vol. 18, n° 7, pp. e06208.
12. BARDE, C., 2019a. Cryptosporidiose : un nouvel antiparasitaire fait son apparition. *La Semaine Vétérinaire*. 2019. N° 1818, pp. 27.

13. BARDE, C., 2019b. Etat des lieux de la résistance aux antiparasitaires en France. *La Semaine Vétérinaire*. 15 novembre 2019. N° 1830, pp. 36.
14. BARRAL, E., 1997. Cent ans de recherche pharmaceutique dans le groupe Rhône-Poulenc. *Revue d'Histoire de la Pharmacie*. 1997. Vol. 85, n° 314, pp. 171-178.
15. BASSEPORTE, G. A., 1969. *Médicaments spécifiques actuels contre les nématodes de l'intestin des carnivores domestiques. Etude comparative*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Toulouse : Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse.
16. BAYARD, J., 1969. *Essai de traitement du teniasis du chien par le 14.015 RP*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse.
17. BAYNES, R. E., 2018. Ectoparasitocides. In : RIVIERE, J. E. et PAPICH, M. G. (éd.), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics, Tenth Edition*. Ames : Wiley-Blackwell. pp. 1166-1187.
18. BÉLANGER, D., COCKBURN, A. M., LEBOEUF, A. et VILLENEUVE, A., 2007. *Gestion intégrée du parasitisme gastro-intestinal chez les moutons*. Guide technique. Montréal : Université de Montréal.
19. BEUGNET, F. et CHALVET-MONFRAY, K., 2013. Impact of climate change in the epidemiology of vector-borne diseases in domestic carnivores. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. 1 décembre 2013. Vol. 36, n° 6, pp. 559-566.
20. BEUGNET, F., HALOS, L. et GUILLOT, J., 2018. *Textbook of clinical parasitology in dogs and cats*. Grupoasis Biomedia.
21. BOCQUET, C., 1970. *Contribution à l'étude du traitement de l'ascaridiose et de la strongylose intestinale des équidés par le tartrate de pyrantel*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Toulouse : Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse.
22. BOEHRINGER INGELHEIM, 2021. TrichGuard. *Boehringer Ingelheim Vetmedica* [en ligne]. novembre 2021. [Consulté le 21 novembre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.bi-vetmedica.com/species/cattle/products/TrichGuard.html>
23. BONHOMME, J.-G. E., 1974. *Contribution à l'étude du traitement de la fasciolose du mouton par la 3,5 diido 3'chloro 4'-(p-chlorophenoxy)-salicylanilide (rafoxanide)*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Toulouse : Université Paul Sabatier.
24. BOURDOISEAU, G., 2015. Résistance aux antiparasitaires internes chez le chien et le chat : mythe ou réalité ? *PratiqueVet*. 2015. N° 50, pp. 30-32.
25. BRAM, R. A., 1994. Integrated control of ectoparasites. *Revue scientifique et technique de l'Office International des Epizooties*. 1994. Vol. 13, n° 4, pp. 1357-1365.
26. BRÉMENT, T., 2016. La parasitologie vétérinaire continue de progresser. *La Semaine Vétérinaire*. 1 avril 2016. N° 1668, pp. 20.
27. BRION, A., 1970. *Précis de législation vétérinaire. 4ème édition*. Paris : Vigot Frères.
28. BRION, A. et FONTAINE, M., 1973a. *Vade-mecum du vétérinaire. 13ème édition*. Paris : Vigot Frères.

29. BRION, A. et FONTAINE, M., 1973b. *Vade-mecum du vétérinaire. 13ème édition*. Paris : Vigot Frères.
30. BRUSSELLE, M., 2017. *Mise en place d'AMM allégées en phytothérapie vétérinaire : conséquences probables sur la pratique de la phytothérapie en médecine vétérinaire*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard.
31. BRUXAUX, J., 2013. *Effets environnementaux des antiparasitaires endectocides dans le cadre des parcs nationaux et du pastoralisme, exemple de l'ivermectine*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard.
32. CALLOW, L. L. et MCGREGOR, W., 1970. The effect of imidocarb against *Babesia argentina* and *Babesia bigemina* infections of cattle. *Australian Veterinary Journal*. 1970. Vol. 46, n° 5/12, pp. 195-200.
33. CAMUSET, P., BOURGEOIS, A., DODELIN, C., BOURSANGE, S., GUÉRET, J.-P., GUIOULLIER, L., HUBERT, B., LEQUEUX, G., LUMARET, J.-P., PORET, F., BRIDOUX, N. et DEVOS, J., 2020. *Référentiel de gestion raisonnée et durable du parasitisme bovin au pâturage en zones humides*. 3ème Plan national d'action en faveur des zones humides. SNGTV.
34. CARBREY, E. A., AVERY, R. J., KNOWLES, R. C. et SASH, S. C., 1971. Chemotherapy of equine babesiosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1971. Vol. 159, n° 11, pp. 1538-1541.
35. CARTIGNY, A., 1975. *Contribution à l'étude de la loi du 29 mai 1975 relative à la pharmacie vétérinaire*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Toulouse : Université Paul Sabatier.
36. CAZENAVE, M., 1975a. *Guide thérapeutique vétérinaire. 2ème édition*. Crépin-Leblond et cie.
37. CAZENAVE, M., 1975b. *Guide thérapeutique vétérinaire. 2ème édition*. Paris : Maloine.
38. CHAPMAN, H. D., 1984. Drug resistance in avian coccidia (a review). *Veterinary Parasitology*. 1984. N° 15, pp. 11-27.
39. CHAPMAN, H. D., 1997. Biochemical, genetic and applied aspects of drug resistance in *Eimeria* parasites of the fowl. In : *Avian Parasitology*. Taylor & Francis. pp. 221-244. 26.
40. CHAUMARD, D., 1974. *Essai de traitement de la coccidiose des carnivores par la pyriméthamine*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Toulouse : Université Paul Sabatier.
41. CHAVOT, C., BOUCHER, S. et BALLOT, A., 2008. Quel est l'impact des suppressions d'AMM en élevage avicole et cunicole ? *La Semaine Vétérinaire*. 21 novembre 2008. N° 1336, pp. 11.
42. COATNEY, G. R., 1962. *Pitfalls in a discovery : the chronicle of chloroquine*. Bethesda, Maryland : Laboratory of Parasite chemotherapy, National Institutes of Health.
43. COMMISSION EUROPÉENNE, [sans date]. *Règlement (UE) n° 37/2010 de la Commission du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale* [en ligne]. [Consulté le 17 septembre 2021 a]. Disponible à l'adresse : [http://data.europa.eu/eli/reg/2010/37\(1\)/oj](http://data.europa.eu/eli/reg/2010/37(1)/oj)

44. COMMISSION EUROPÉENNE, [sans date]. *Règlement (UE) n°253/2011 de la Commission du 15 mars 2011 modifiant le règlement (CE) n°1907/2006 du Parlement Européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), en ce qui concerne l'annexe XIII.*
45. COMMISSION EUROPÉENNE, 2008. *Règlement (CE) n° 889/2008 de la Commission du 5 septembre 2008 portant modalités d'application du règlement (CE) n° 834/2007 du Conseil relatif à la production biologique et à l'étiquetage des produits biologiques en ce qui concerne la production biologique, l'étiquetage et les contrôles* [en ligne]. 18 septembre 2008. [Consulté le 15 novembre 2021]. Disponible à l'adresse : <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/889/oj/fra>
46. COMMISSION EUROPÉENNE, 2011. 2011/25/UE : *Recommandation de la Commission du 14 janvier 2011 arrêtant des lignes directrices pour la distinction entre les matières premières pour aliments des animaux, les additifs pour l'alimentation animale, les produits biocides et les médicaments vétérinaires.* Journal Officiel de l'Union Européenne. Bruxelles : Commission européenne.
47. COMMISSION EUROPÉENNE, 2018. *Règlement d'exécution (UE) 2018/1882 de la Commission du 3 décembre 2018 sur l'application de certaines dispositions en matière de prévention et de lutte contre les maladies à des catégories de maladies répertoriées et établissant une liste des espèces et des groupes d'espèces qui présentent un risque considérable du point de vue de la propagation de ces maladies répertoriées* [en ligne]. 4 décembre 2018. [Consulté le 21 novembre 2021]. Disponible à l'adresse : http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2018/1882/oj/fra
48. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE, 1996a. EMEA/MRL/141/96-FINAL : *European Public MRL Assessment Report : praziquantel, summary report.* European public MRL assessment reports. London : European Medicines Agency.
49. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE, 1996b. EMEA/MRL/086/96-FINAL : *European Public MRL Assessment Report : diclazuril, summary report.* European public MRL assessment reports. London : European Medicines Agency.
50. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE, 1998. EMEA/MRL/314/97-FINAL-corr : *European Public MRL Assessment Report : toltrazuril, summary report.* European public MRL assessment reports. Amsterdam : European Medicines Agency.
51. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE, 2008. EMEA/CVMP/358525/2008 : *European Public MRL Assessment Report : clorsulon, summary report.* European public MRL assessment reports. European Medicines Agency.
52. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE, 2016. EMA/93770/2007 : *European Public MRL Assessment Report : profender (émodepside/praziquantel), summary report.* European public assessment reports. London : European Medicines Agency.
53. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE, 2017. EMA/CVMP/EWP/573536/2013 : *Reflection paper on anthelmintic resistance.* European Medicines Agency.
54. CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE, 1996. *Directive 96/23/CE du Conseil, du 29 avril 1996, relative aux mesures de contrôle à mettre en oeuvre à l'égard de certaines substances et de*

leurs résidus dans les animaux vivants et leurs produits et abrogeant les directives 85/358/CEE et 86/469/CEE et les décisions 89/187/CEE et 91/664/CEE. 1996.

55. CONSEIL DES MINISTRES, 2021. *Ordonnance n° 2021-1370 du 20 octobre 2021 relative aux mesures de surveillance, de prévention et de lutte contre les maladies animales transmissibles.* 21 octobre 2021.
56. CVMP, 2000. *Position paper on availability of veterinary medicines agreed on 21 June 2000* [en ligne]. London : European Medicines Agency. [Consulté le 17 octobre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/research-development/minor-uses-minor-species-limited-markets/guidance/position-paper-availability-veterinary-medicines>
57. DAMS, R., 1966. *La trichomonose du pigeon, un nouvel agent chimio-prophylactique et thérapeutique : le métronidazole (8823 R.P.).* Thèse de Doctorat Vétérinaire. Lyon : Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon.
58. DANNONAY, B., 1968a. *Du traitement spécifique de la fasciolose hépatobiliaire : action fasciolicide de dérivés de la salicylanilide.* Thèse de Doctorat Vétérinaire. Lyon : Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon.
59. DANNONAY, B., 1968b. *Du traitement spécifique de la fasciolose hépatobiliaire : action fasciolicide de dérivés de la salicylanilide.* Thèse de Doctorat Vétérinaire. Lyon : Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon.
60. DEHAUMONT, P. et MOULIN, G., 2005. Evolution du marché des médicaments vétérinaires et de leur encadrement réglementaire : conséquence sur leur disponibilité. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France.* 2005. Vol. 158, n° 2, pp. 125-136.
61. DELHOM, J.-P., 2020. Un triple traitement antiparasitaire combiné. *La Semaine Vétérinaire.* 6 mars 2020. N° 1844, pp. 15.
62. DELOBEL, S. P., 1973. *L'ostertagiose bovine.* Thèse de Doctorat Vétérinaire. Toulouse : Université Paul Sabatier.
63. DELTOR, J.-C. C., 1969. *La méthyridine dans le traitement de la capillariose aviaire. Sa toxicité, son efficacité.* Thèse de Doctorat Vétérinaire. Toulouse : Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse.
64. DEVOS, J., 2018. De nouvelles perspectives de traitements antiparasitaires chez les ruminants. *La Semaine Vétérinaire.* 15 juin 2018. N° 1768, pp. 34-35.
65. DIRECTION GÉNÉRALE DE L'ENSEIGNEMENT ET DE LA RECHERCHE, 2017. *Reconnaissance et mise en oeuvre de formations à orientation « agriculture biologique » et intégration de l'agriculture biologique dans l'enseignement agricole.* Note de service.
66. DONALD, A. D., 1985. New methods of drug application for control of helminths. In : *Veterinary Parasitology.* Elsevier Science. pp. 121-137. 18.
67. DRAAF OCCITANIE, 2021. Page Santé animale. [en ligne]. 24 février 2021. [Consulté le 21 novembre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://draaf.occitanie.agriculture.gouv.fr/Sante-Animale,5751>

68. ENRIQUEZ, B., 2008. La pharmacovigilance vétérinaire : objectifs, missions, mise en oeuvre et résultats. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. 2008. Vol. 161, n° 1, pp. 35-40.
69. EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2021. EFSA-Q-2020-00270 : *Report for 2019 on the results from the monitoring of veterinary medicinal products residues and other substances in live animals and animal products*. Commission européenne.
70. EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2020. EMA/336439/2007 : *Résumé EPAR à l'intention du public : Halocur (halofuginone)*. European public assessment reports. Amsterdam : European Medicines Agency.
71. EUZEBY, J., 1967. Le téniasis des ruminants et son traitement. *Informations de Médecine Vétérinaire*. 1967. Vol. 1, pp. 167-184.
72. FEI, C., FAN, C., ZHAO, Q., LIN, Y., WANG, X., ZHENG, W., WANG, M., ZHANG, K., ZHANG, L., LI, T. et XUE, F., 2013. Anticoccidial effects of a novel triazine nitromezuril in broiler chickens. *Veterinary Parasitology*. 15 novembre 2013. Vol. 198, n° 1, pp. 39-44.
73. FERRIOT, A., 1974. Thérapeutique de la piroplasmose du chien. *L'Animal de Compagnie*. 1974. Vol. 2, pp. 165-174.
74. FONTAINE, M. et CADORÉ, J.-L., 1995. *Vade-mecum du vétérinaire. Formulaire vétérinaire de pharmacologie, de thérapeutique et d'hygiène. D'après H. Mollereau, C. Porcher, E. Nicolas, A. Brion. 16ème édition revue et augmentée*. Paris : Vigot Frères.
75. FOWLER, J. L., RUFF, M. D., FERNAU, R. C. et FURUSHO, Y., 1972. Babesia gibsoni : chemotherapy in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. juin 1972. Vol. 33, n° 6, pp. 1109-1114.
76. FRANC, M., 1975. *Essai de traitement de la coccidiose hépatique du lapin par la sulfadiméthoxine*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Toulouse : Université Paul Sabatier.
77. FRESNAY, E., 2018. Retours de pharmacovigilance pour les antiparasitaires chez les ruminants. *La Semaine Vétérinaire*. 1 juin 2018. N° 1766, pp. 37.
78. GEURDEN, T., HOSTE, H., JACQUIET, P., TRAVERSA, D., SOTIRAKI, S., FRANGIPANE DI REGALBONO, A., TZANIDAKIS, N., KOSTOPOULOU, D., GAILLAC, C., PRIVAT, S., GIANGASPERO, A., ZANARDELLO, C., NOÉ, L., VANIMISSETTI, B. et BARTRAM, D., 2014. Anthelmintic resistance and multidrug resistance in sheep gastro-intestinal nematodes in France, Greece and Italy. *Veterinary Parasitology*. 2014. N° 201, pp. 59-66.
79. GROUPEMENT DE RECHERCHE ET DE DÉVELOPPEMENT VÉTÉRINAIRES, 1978a. *Estimation bibliographique des temps d'attente des médicaments vétérinaires*. Paris : Étude de la commission pharmaco-toxicologique.
80. GROUPEMENT DE RECHERCHE ET DE DÉVELOPPEMENT VÉTÉRINAIRES, 1978b. Délais d'attente des médicaments vétérinaires. In : *Colloque du GRDV*. Paris : GRDV. 26 mai 1978. pp. 79.
81. GTV AUVERGNE, 2017. *Projet ELEVE : Eleveurs-Vétérinaires-Environnement. Gestion du parasitisme des troupeaux en respectant l'environnement dans le Réseau Natura 2000 en Auvergne*. Mémoire méthodologique et technique. GTV Auvergne.

82. GUILLOT, J.-P., 2006. La Fascinette, une nouvelle arme contre la grande douve. *La Semaine Vétérinaire*. décembre 2006. N° 1250, pp. 22.
83. GUIRAL-TREUIL, V., 2008. Contexte réglementaire et réponse de l'industrie aux demandes du marché : l'exemple des médicaments destinés à des espèces mineures/indications mineures (« mums »). *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. 2008. Vol. 161, n° 1, pp. 41-48.
84. GUPTA, R.C., 2018. *Veterinary toxicology : basic and clinical principles. 3rd edition* [en ligne]. London : Academic Press Elsevier. [Consulté le 18 février 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/book/9780128114100/veterinary-toxicology>
85. HALFON, T., 2019. Quelle médecine vétérinaire pour l'élevage biologique ? *La Semaine Vétérinaire*. 1 mars 2019. N° 1798, pp. 40-46.
86. HENNESSY, D. R., 1997. Physiology, pharmacology and parasitology. *International Journal for Parasitology*. 1 février 1997. Vol. 27, n° 2, pp. 145-152.
87. HERVÉ, D., 1969. *La détention de produits pharmaceutiques par le vétérinaire : aspects pratiques*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Paris : Faculté de Médecine.
88. HERZIG, V., CRISTOFORI-ARMSTRONG, B., ISRAEL, M., NIXON, S., VETTER, I. et KING, G., 2020. Animal toxins - Nature's evolutionary-refined toolkit for basic research and drug discovery. *Biochemical Pharmacology*. 2020. N° 181.
89. HODEBAR, M. G., 1973. *Contribution à l'étude de la filariose canine à « Dirofilaria immitis » en Guyane française*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Toulouse : Université Paul Sabatier.
90. IGOHO, M., 2016. Règlement sur les médicaments vétérinaires : l'harmonisation en marche. *La Semaine Vétérinaire*. 6 mai 2016. N° 1673, pp. 48-53.
91. IGOHO-MORADEL, M., 2017. Moxidectine : des RCP bientôt révisés ? *La Semaine Vétérinaire*. 9 juin 2017. N° 1723, pp. 23.
92. IMBS-VIALLET, A.-M., 2008. Médicaments vétérinaires et sécurité de l'environnement. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. 2008. Vol. 161, n° 1, pp. 23-30.
93. JAUSSAUD, P., 1982. Les intoxications médicamenteuses. Conférence prononcée en novembre 1981 au colloque de Moulins (Allier). *Bulletin des GTV*. 1982. Vol. 82, n° 3, pp. 61-67.
94. JOLIVET, G., 1967. Parasites et maladies parasitaires du chat. *L'Animal de Compagnie*. 1967. Vol. 5, n° 3/3, pp. 158-183.
95. JOLIVET, G., LAFAY, E. et NICOLAS, J. A., 1974. Action du diamphénétide sur *Dicrocoelium lanceolatum*. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. 1974. N° 47, pp. 303-308.
96. JUNQUERA, P., 2021. Parasitipedia. [en ligne]. 2021. [Consulté le 30 octobre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://parasitipedia.net/>
97. KEGLER, C., 2021. *Une histoire de pharmacopée vétérinaire : focus sur l'évolution des antiparasitaires externes de 1970 à 2020*. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard.

98. KELLY, J. D. et HALL, C. A., 1979. Resistance of animal helminths to anthelmintics. In : *Advances in pharmacology and chemotherapy*. Academic Press. pp. 89-128.
99. KLOKOUZAS, A., SHAHI, S., HLADKY, S., BARRAND, M. et VAN VEEN, H., 2003. ABC transporters and drug resistance in parasitic protozoa. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2003. N° 22, pp. 301-317.
100. KLOUZ, A. A., 2012. Antiparasitaires : mécanismes d'action. *Journée pasteur*. Faculté de Médecine de Tunis. 2012.
101. LANGSTON, C. et VARELA-STOKES, A.S., 2019. Pharmacotherapy of Parasitic Disease. In : MEALEY, K.L. (éd.), *Pharmacotherapeutics for Veterinary Dispensing* [en ligne]. John Wiley & Sons, Ltd. pp. 127-172. [Consulté le 6 mars 2021]. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119404576.ch7>
102. LANTUEJOL, E., 2015. Le piégeage contre la besnoitiose bovine : des essais en Loire-Atlantique. *Le Nouveau Praticien Vétérinaire, élevage et santé*. 2015. Vol. 8, n° 32, pp. 43-47.
103. LAURANCEAU, N., 1969. *Traitement moderne des cestodoses des animaux domestiques*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Paris : Faculté de Médecine de Paris.
104. LAVAYSSIÈRE, J. J. A., 1971. *Essai de traitement du teniasis du chien par le Bayer 2353 (niclosamide)*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Toulouse : Université Paul Sabatier.
105. LEGENDRE, L., 2001. *Les formes pharmaceutiques particulières développées en médecine vétérinaire : exemples de médicaments antiparasitaires externes et internes utilisés chez les ruminants*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Créteil : Faculté de Médecine de Créteil.
106. LETELLIER, F., 1970. *Activité nématocicide du tétramisole chez les volailles*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Paris : Faculté de Médecine de Paris.
107. LEVINE, N. D., 1973. *Protozoan parasites of domestic animals and of man. 2nd edition*. Minneapolis : Burgess.
108. LORGUE, G., 1975. La pharmacie vétérinaire : aspects législatifs et réglementaires actuels et prospectifs. *Revue de Médecine Vétérinaire*. 1975. Vol. 126, n° 12, pp. 1563-1584.
109. LUMARET, J.-P. et KADIRI, N., 2018a. Ecotoxicité : les traitements antiparasitaires persistants, bioaccumulables et toxiques (PBT). Définitions et effets environnementaux. *Journées Nationales des GTV*. Nantes. 2018.
110. LUMARET, J.-P. et KADIRI, N., 2018b. Les médicaments vétérinaires et leurs résidus : quels risques pour les organismes non cibles et le fonctionnement des écosystèmes ? *Bulletin des GTV*. 2018. N° Numéro spécial, pp. 93-100.
111. MAGNUSSON, B.M., WALTERS, K.A. et ROBERTS, M.S., 2001. Veterinary drug delivery: potential for skin penetration enhancement. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2001. Vol. 50, n° 3, pp. 205-227.
112. MALLEM, Y., LAVAL, A., DESFONTIS, J.-C., POULIQUEN, H. et PUYT, J.-D., 2013. Avancées majeures dans le domaine du médicament vétérinaire au cours des 40 dernières années. *Le Point Vétérinaire*. 2013. Vol. 44, n° 340, pp. 24-29.

113. MARCHAND, A., 1966. *La dicrocoeliose*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Paris : Faculté de Médecine de Paris.
114. MARCHAND, A., 1974. La monieziose ovine. *Le Point Vétérinaire*. 1974. Vol. 2, n° 7, pp. 44-46.
115. MARCHAND, A., 1975a. L'ostertagiose bovine. *Le Point Vétérinaire*. 1975. Vol. 3, n° 12, pp. 4-11.
116. MARCHAND, A., 1975b. La dicrocoeliose des ruminants européens. *Le Point Vétérinaire*. 1975. Vol. 2, n° 8, pp. 6-8.
117. MARTIN, R. J., ROBERTSON, A. P. et BJORN, H., 1997. Target sites of anthelmintics. *Parasitology*. 1997. Vol. 114 Suppl, pp. S111-124.
118. MARTINEZ, M., AUGSBURGER, L., JOHNSTON, T. et JONES, W. W., 2002. Applying the Biopharmaceutics Classification System to veterinary pharmaceutical products. Part I : Biopharmaceutics and formulation considerations. In : *Advanced drug delivery reviews*. Elsevier Science. pp. 805-824.
119. MAYER, A., RODRÍGUEZ, A., BERLINCK, R. et HAMANN, M., 2009. Marine pharmacology in 2005–6: Marine compounds with anthelmintic, antibacterial, anticoagulant, antifungal, anti-inflammatory, antimalarial, antiprotozoal, antituberculosis, and antiviral activities; affecting the cardiovascular, immune and nervous systems, and other miscellaneous mechanisms of action. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1 mai 2009. Vol. 1790, n° 5, pp. 283-308.
120. MINISTÈRE DE LA SANTÉ, DE LA JEUNESSE, DES SPORTS ET DE LA VIE ASSOCIATIVE, 2008. *Arrêté du 6 mai 2008 fixant la nature et les modalités de présentation des informations administratives et de la documentation scientifique fournies à l'appui des demandes d'autorisation de mise sur le marché mentionnées aux articles R. 5141-16, R. 5141-18, R. 5141-20 du code de la santé publique* [en ligne]. 2008. [Consulté le 17 septembre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.legifrance.gouv.fr/>
121. MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE LA SÉCURITÉ SOCIALE, 1977a. *Décret n° 77-635 du 10 juin 1977 pris en application du livre V du code de la santé publique, modifié par la loi n° 75-409 du 29 mai 1975 relative à la pharmacie vétérinaire* [en ligne]. 1977. [Consulté le 16 septembre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.legifrance.gouv.fr/>
122. MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE LA SÉCURITÉ SOCIALE, 1977b. *Arrêté du 4 juillet 1977 fixant le protocole applicable aux essais cliniques des médicaments vétérinaires* [en ligne]. 1977. [Consulté le 16 septembre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.legifrance.gouv.fr/>
123. MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE LA SÉCURITÉ SOCIALE, 1977c. *Arrêté du 4 juillet 1977 fixant le protocole applicable aux essais analytiques des médicaments vétérinaires* [en ligne]. 1977. [Consulté le 16 septembre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.legifrance.gouv.fr/>
124. MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE LA SÉCURITÉ SOCIALE, 1977d. *Arrêté du 4 juillet 1977 fixant le protocole applicable aux essais toxicologiques et pharmacologiques des médicaments vétérinaires* [en ligne]. 1977. [Consulté le 16 septembre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.legifrance.gouv.fr/>

125. MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE LA SÉCURITÉ SOCIALE, 1995. *Arrêté du 1er août 1995 modifiant la liste des médicaments vétérinaires prévue au deuxième alinéa de l'article L. 612 du code de la santé publique*. 1 août 1995.
126. MINISTÈRE DE LA TRANSITION ÉCOLOGIQUE, 2018. La réglementation REACH. *Ministère de la Transition écologique* [en ligne]. 4 juin 2018. [Consulté le 11 novembre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.ecologie.gouv.fr/reglementation-reach>
127. MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE, 1965. *Décret n° 65-692 du 13 août 1965 portant règlement d'administration publique pour l'application de la loi du 1er août 1905 sur la répression des fraudes, en ce qui concerne les produits destinés à l'alimentation des animaux et le commerce des denrées alimentaires d'origine animale, ainsi que certains produits à usage vétérinaire* [en ligne]. 1965. [Consulté le 16 septembre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.legifrance.gouv.fr/>
128. MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE, 1971. *Arrêté du 6 août 1971 relatif à l'interdiction de détention, de mise en vente et de vente de certaines substances chimiques ou biologiques pouvant présenter un danger pour la santé publique* [en ligne]. 1971. [Consulté le 16 septembre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.legifrance.gouv.fr/>
129. MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE, 2013. *Arrêté du 29 juillet 2013 relatif à la définition des dangers sanitaires de première et deuxième catégorie pour les espèces animales*. 2013.
130. MOREDUN FOUNDATION, 2021. Barbervax, a vaccine for Barber's Pole worm (*Haemonchus contortus*). *Barbervax* [en ligne]. novembre 2021. [Consulté le 21 novembre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://barbervax.com/>
131. MORINIAUX, B., 2019. Usage des antiparasitaires : pensez aux insectes. *La Semaine Vétérinaire*. 10 mai 2019. N° 1808, pp. 41.
132. MOULIN, G., DEHAUMONT, P., GUILLEMER, M.-F. et MOUROT, D., 2004. *Rapport sur la disponibilité du médicament vétérinaire en France* [en ligne]. AFSSA/ANMV. [Consulté le 16 octobre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.vie-publique.fr/rapport/26846-rapport-sur-la-disponibilite-du-medicament-veterinaire-en-france>
133. NIXON, S., WELZ, C., WOODS, D. J., COSTA-JUNIOR, L., ZAMANIAN, M. et MARTIN, R. J., 2020. Where are all the anthelmintics ? Challenges and opportunities on the path to new anthelmintics. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*. 2020. N° 14, pp. 8-16.
134. NOAH, 2021. Veterinary medicines datasheet information. *NOAH Compendium* [en ligne]. novembre 2021. [Consulté le 21 novembre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.noahcompendium.co.uk/datasheets>
135. O'BRIEN, John J., 1970. Toxicological aspects of some modern anthelmintics. *Australian Veterinary Journal*. 1970. Vol. 46, n° 7/12, pp. 297-300.
136. PADIOLLEAU, S., 2017. Zolvix, le grand retour du monépanтел. *La Semaine Vétérinaire*. 22 septembre 2017. N° 1732, pp. 44.
137. PARIS, J., 1967. *Traitement de la fasciolose hépatique des ruminants par le difluorotétrachloroéthane*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Paris : Faculté de Médecine de Paris.

138. PARLEMENT EUROPÉEN, 2001. *Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires* [en ligne]. 2001. [Consulté le 16 septembre 2021]. Disponible à l'adresse : <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj>
139. PARLEMENT EUROPÉEN, 2004. *Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments* [en ligne]. 2004. [Consulté le 16 septembre 2021]. Disponible à l'adresse : <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj>
140. PARLEMENT EUROPÉEN, 2007. *Règlement (CE) n° 834/2007 du Conseil du 28 juin 2007 relatif à la production biologique et à l'étiquetage des produits biologiques et abrogeant le règlement (CEE) n° 2092/91* [en ligne]. 2007. 32007R0834. [Consulté le 15 novembre 2021]. Disponible à l'adresse : <http://data.europa.eu/eli/reg/2007/834/oj/fra>
141. PARLEMENT EUROPÉEN, 2009. *Règlement (CE) n° 470/2009 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale, abrogeant le règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil et modifiant la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil* [en ligne]. 2009. [Consulté le 17 septembre 2021]. Disponible à l'adresse : <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/470/oj>
142. PARLEMENT EUROPÉEN, 2016. *Règlement (UE) 2016/429 du Parlement Européen et du Conseil du 9 mars 2016 relatif aux maladies animales transmissibles et modifiant et abrogeant certains actes dans le domaine de la santé animale («législation sur la santé animale»)* [en ligne]. 2016. [Consulté le 21 novembre 2021]. Disponible à l'adresse : <http://data.europa.eu/eli/reg/2016/429/oj/fra>
143. PARLEMENT EUROPÉEN, 2019. *Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE* [en ligne]. 2019. [Consulté le 19 septembre 2021]. Disponible à l'adresse : <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>
144. PASTORET, P. P. et FALIZE, F., 2001. La disponibilité du médicament vétérinaire. *Annales de Médecine Vétérinaire*. 2001. Vol. 145, n° 5, pp. 317-324.
145. PATRIAT, F., 1971a. *Traitement de la fasciolose hépatique des ovins par le iodo-3-hydroxy-4-nitro-5-benzonitrile ou nitroxynil*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Créteil : Faculté de Médecine de Créteil.
146. PATRIAT, F., 1971b. *Traitement de la fasciolose hépatique des ovins par le iodo-3-hydroxy-4-nitro-5-benzonitrile ou nitroxynil*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Créteil : Faculté de Médecine de Créteil.
147. PELLEFIGUE, J.-C. M., 1970. *Médicaments spécifiques actuels contre les cestodes des carnivores domestiques. Etude comparative*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Toulouse : Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse.

148. PETIT, C., 1993. Antiparasitaires internes : pharmacologie et toxicologie chez le chat. *Pratique médicale et chirurgicale de l'Animal de Compagnie*. 1993. N° 28, pp. 305-312.
149. PIA, J.-L., 1971a. *Toxicologie du tétrachlorure de carbone chez les animaux. Mise au point bibliographique*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Créteil : Faculté de Médecine de Créteil.
150. PIA, J.-L., 1971b. *Toxicologie du tétrachlorure de carbone chez les animaux. Mise au point bibliographique*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Créteil : Faculté de Médecine de Créteil.
151. PIOZ, M. et VIDAU, C., 2018. Antiparasitaires et biocides : un facteur de risque pour les insectes en général et pour l'abeille mellifère en particulier ? *Bulletin des GTV*. 2018. N° Numéro spécial, pp. 101-112.
152. PITOIS, M., 1968. *Essais d'élimination des principaux nématodes parasites du chien par un nouvel ester phosphorique*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Paris : Faculté de Médecine de Paris.
153. PLESSIS, G., 1971. *Epidémiologie et prophylaxie de l'ancylostomose canine. Observations sur une meute du Haut-Anjou. Essais de prévention par le pamoate de pyrantel*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Paris : Faculté de Médecine de Paris.
154. PLISSON, J.-C., 1970. *Contribution à l'étude du traitement de l'angiostrongylose canine par le tétramisole*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Toulouse : Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse.
155. PREL, N., 1993. *Synanthic-repidose : nouvelle forme pharmaceutique développée en vue du traitement et de la prévention des strongyloses bovines*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Nantes : Faculté de Médecine de Nantes.
156. PUISSET, B., 1974. *Essai de traitement des nématodoses banales (oxyurose, ascaridose, strongyloses) des équidés par le parabendazole*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Toulouse : Université Paul Sabatier.
157. RFSA, 2021. Réseau Français pour la Santé Animale. RFSA [en ligne]. 2021. [Consulté le 19 octobre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.reseau-francais-sante-animale.net/>
158. RICHARD, L., 2011. Mérial distribue le premier pour-on endectocide et douvicide. *La Semaine Vétérinaire*. 23 septembre 2011. N° 1463, pp. 21.
159. RICHARD, L., 2017a. Un changement de philosophie est nécessaire pour une utilisation raisonnée des antiparasitaires. *La Semaine Vétérinaire*. 1 décembre 2017. N° 1742, pp. 28.
160. RICHARD, L., 2017b. L'évolution vers la gestion raisonnée du parasitisme est nécessaire. *La Semaine Vétérinaire*. 1 septembre 2017. N° 1729, pp. 32.
161. RIVIERE, J.E. et PAPICH, M.G., 2018. *Veterinary pharmacology and therapeutics. 10th edition*. Ames : Wiley-Blackwell.

162. ROBERT, P., 1970. *Traitement de la coccidiose bovine par l'amprolium*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Paris : Faculté de Médecine de Paris.
163. ROSTANG, A., 2018a. Traitements antiparasitaires. Comment bien déterminer son schéma posologique. *Bulletin des GTV*. 2018. N° spécial, pp. 53-67.
164. ROSTANG, A., 2018b. Les antiparasitaires des bovins. *Pharmacie spéciale*. Enseignement vétérinaire A3. Marcy l'Etoile. 14 novembre 2018.
165. ROYER, E., 2008. La sécurité de l'utilisateur de médicaments vétérinaires. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. 2008. Vol. 161, n° 1, pp. 31-33.
166. RUFF, M. D., FOWLER, J. L., FERNAU, R. C. et MATSUDA, K., 1973. Action of certain antiprotozoal compounds against *Babesia gibsoni* in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. mai 1973. Vol. 34, n° 5, pp. 641-644.
167. SADEGHIPOUR, F., 2018. Liquides oraux : solutions, sirops et suspensions. *Master en Pharmacie 2ème année*. Université de Genève. 2018.
168. SANDERS, J., XIE, Y., GAZZOLA, D., LI, H., ABRAHAM, A., FLANAGAN, K., RUS, F., MILLER, M., HU, Y., GUYNN, S., DRAPER, A., VAKALAPUDI, S., PETERSSON, K., ZARLENGA, D., LI, R., URBAN, J., OSTROFF, G., ZAJAC, A. et AROIAN, R., 2020. A new paraprobiotic-based treatment for control of *Haemonchus contortus* in sheep. *International Journal for Parasitology : Drugs and Drug Resistance*. 2020. N° 14, pp. 230-236.
169. SANGSTER, N., 2001. Managing parasiticide resistance. *Veterinary Parasitology*. 2001. N° 98, pp. 89-109.
170. SEAMAN, J. T., EAGLESON, J. S., CARRIGAN, M. J. et WEBB, R. F., 1987. Avermectin B1 toxicity in a herd of Murray Grey cattle. *Australian Veterinary Journal*. 1987. Vol. 64, n° 9, pp. 284-285.
171. SELZER, P. M. et EPE, C., 2021. Antiparasitics in Animal Health: Quo Vadis? *Trends in Parasitology*. 2021. Vol. 37, n° 1, pp. 77-89.
172. SOULSBY, E. J., 1965. *Textbook of veterinary clinical parasitology. Volume 1. Helminths*. Oxford : Blackwell Scientific Publications.
173. TAYLOR, M. A., COOP, R. L. et WALL, R. L., 2015. *Veterinary parasitology. 4th edition*. Ames : Wiley-Blackwell.
174. THEODORIDES, V. J., LADERMAN, M. et PAGANO, J. F., 1968. Parbendazole in treatment of intestinal nematodes of swine. *Veterinary Medicine - Small Animal Clinician*. 1968. N° 4/12, pp. 370-371.
175. URQUHART, G. M. et ARMOUR, J., 1973. *Proceedings of workshop. Helminth diseases of cattle, sheep and horses in Europe*. Glasgow : Robert Maclehose and Company Ltd.
176. VANDAËLE, E., 2007. La révolution thérapeutique est en marche ininterrompue depuis trente ans. *La Semaine Vétérinaire*. 5 octobre 2007. N° 1285, pp. 32-35.
177. VANDAËLE, E., 2008. Virbac invente les premiers vermifuges à croquer. *La Semaine Vétérinaire*. 5 septembre 2008. N° 1325, pp. 26.

178. VANDAËLE, E., 2009. Intervet invente le soft chew : un « vermifuge-plaisir » pour chiens. *La Semaine Vétérinaire*. 9 octobre 2009. Vol. 1375, pp. 23.
179. VANDAËLE, E., 2010a. 2 tableaux de 700 substances autorisées et 10 interdites remplacent 4 annexes de LMR. *La Semaine Vétérinaire*. 19 février 2010. N° 1393, pp. 22.
180. VANDAËLE, E., 2010b. Le monépantel est destiné à lutter contre l'émergence des résistances. *La Semaine Vétérinaire*. 18 juin 2010. N° 1410, pp. 26.
181. VANDAËLE, E., 2013. Un sac à dos ergonomique pour un bag pour-on de deltaméthrine. *La Semaine Vétérinaire*. 13 septembre 2013. N° 1551, pp. 23.
182. VANDAËLE, E., 2014a. Merial « joue sur les deux tableaux », la prescription et la vente libre. *La Semaine Vétérinaire*. 11 avril 2014. N° 1580, pp. 24.
183. VANDAËLE, E., 2014b. Virbac met Milpro sur prescription par des maxi-présentations. *La Semaine Vétérinaire*. 2014. N° 1597, pp. 25.
184. VERGNOUX, F. M., 1970. *Considérations sur l'épidémiologie de la toxoplasmose*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Toulouse : Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse.
185. VUILLAUME, R., 1975. Pharmacie vétérinaire. *Le Point Vétérinaire*. 1975. Vol. 2, n° 10, pp. 65-68.

ANNEXES

Annexe 1 - Liste des helminthes parasites des animaux de rente et de compagnie en France et en Europe, d'après TAYLOR, COOP et WALL (Taylor, Coop, Wall 2015)

PHYLUM	CLASSE	ORDRE	SUPERFAMILLE	FAMILLE	GENRE
NÉMATODES	Secernentea	Strongyliés	Trichostrongyloïdés	Trichostrongylidés	<i>Trichostrongylus sp.</i>
					<i>Marshallagia sp.</i>
					<i>Hyostrongylus sp.</i>
					<i>Graphidium sp.</i>
				sub Ostertaginés	<i>Ostertagia sp.</i>
					<i>Teladorsagia sp.</i>
				sub Haemonchinés	<i>Haemonchus sp.</i>
				Cooperidés	<i>Cooperia sp.</i>
				Ornithostrongylidés	<i>Ornithostrongylus sp.</i>
				Amidostomidés	<i>Amidostomum sp.</i>
					<i>Epomidiostomum sp.</i>
				Molineidés	<i>Nematodirus sp.</i>
					<i>Ollulanus sp.</i>
				Dictyocaulidés	<i>Dictyocaulus sp.</i>
			Strongyloïdés	Strongylidés	<i>Strongylus sp.</i>
					<i>Triodontophorus sp.</i>
				sub Strongylinés	<i>Chabertia sp.</i>
					<i>Oesophagostomum sp.</i>
					<i>Craterostomum sp.</i>
					<i>Oesophagodontus sp.</i>
				sub Cyathostominés	<i>Cyathostomum sp.</i>
					<i>Cylicocyclus sp.</i>
					<i>Cylicodontophorus sp.</i>
					<i>Cylicostephanus sp.</i>
				Syngamidés	<i>Syngamus sp.</i>
					<i>Cyathostoma sp.</i>
			Ancylostomatoidés	Ancylostomatidés	<i>Ancylostoma sp.</i>
					<i>Uncinaria sp.</i>
					<i>Bunostomum sp.</i>
					<i>Globocephalus sp.</i>
			Metastrongyloïdés	Metastrongylidés	<i>Metastrongylus sp.</i>
				Protostrongylidés	<i>Muellerius sp.</i>
<i>Protostrongylus sp.</i>					
<i>Cystocaulus sp.</i>					
<i>Spiculocaulus sp.</i>					
<i>Neostrongylus sp.</i>					
<i>Varestrongylus sp.</i>					

NEMATODES	Secernentea	Strongylidés	Metastrongyloidés	Filaroididés	<i>Oslerus sp.</i>
					<i>Filaroides sp.</i>
					<i>Aelurostrongylus sp.</i>
				Angiostrongylidés	<i>Angiostrongylus sp.</i>
				Crenosomidés	<i>Crenosoma sp.</i>
		Rhabditida	Rhabditoidés	Strongyloididés	<i>Strongyloides sp.</i>
				Panagrolaimidés	<i>Halicephalobus sp.</i>
			Cephaloboidés	Cephalobidés	<i>Cephalobus sp.</i>
				Rhabditidés	<i>Rhabditis sp.</i>
		Ascaridida	Ascaridoidés	Ascarididés	<i>Ascaris sp.</i>
					<i>Toxocara sp.</i>
					<i>Toxascaris sp.</i>
					<i>Parascaris sp.</i>
					<i>Ascaridia sp.</i>
					<i>Heterakis sp.</i>
				Anisakidés	<i>Contraecum sp.</i>
				<i>Anisakis sp.</i>	
			Dioctophymatoidés	Dioctophymatidés	<i>Dioctophyme sp.</i>
					<i>Hystrichis sp.</i>
		<i>Eustrongylides sp.</i>			
		Oxyurida	Oxyuroidés	Oxyuridés	<i>Oxyuris sp.</i>
					<i>Skrjabinema sp.</i>
					<i>Passalurus sp.</i>
				Cosmocercidés	<i>Probstmayria sp.</i>
		Spirurida	Spiruroidés	Spirocercidés	<i>Spirocerca sp.</i>
					<i>Ascarops sp.</i>
					<i>Physocephalus sp.</i>
					<i>Simondsia sp.</i>
				Habronematidés	<i>Habronema sp.</i>
					<i>Draschia sp.</i>
				Thelaziidés	<i>Thelazia sp.</i>
				Ganthostomatidés	<i>Gnathostoma sp.</i>
Gongylonematidés	<i>Gongylonema sp.</i>				
Spiruridés	<i>Spirura sp.</i>				
Tetrameridés	<i>Tetrameres sp.</i>				
Hartertiidés	<i>Hartertia sp.</i>				
Subuluroidés	Subuluridés		<i>Subulura sp.</i>		
Acuarioidés	Acuriidés		<i>Echinuria sp.</i>		
			<i>Acuaria sp.</i>		
	Tetrameridés	<i>Streptocara sp.</i>			
Filaroidés	Filiariidés	<i>Parafilaria sp.</i>			
		Onchocercidés	<i>Dirofilaria sp.</i>		

NÉMATODES	Secernentea	Spirurida	Filaroidés	Onchocercidés	<i>Acanthocheilonema sp.</i>				
					<i>Onchocerca sp.</i>				
					<i>Pelecitus sp.</i>				
					<i>Setaria sp.</i>				
					<i>Elaeophora sp.</i>				
	Adenophorea	Enoplida	Trichuroidés	Trichuridés	<i>Trichuris sp.</i>				
				Capillaridés	<i>Capillaria sp.</i>				
Trichinelloidés			Trichinellidés	<i>Trichinella sp.</i>					
ACANTHOCEPHALA			Oligacanthorhynchidés		<i>Macracanthorhyncus sp.</i>				
			Polymorphidés		<i>Polymorphus sp.</i>				
					<i>Filicollis sp.</i>				
PLATYHELMINTHES			Digenea			Echinostomatida		Fasciolidés	<i>Fasciola sp.</i>
								<i>Fascioloides sp.</i>	
								Paramphistomatidés	<i>Paramphistomum sp.</i>
								<i>Calicophoron sp.</i>	
								Gastrothylicidés	<i>Gastrothylax sp.</i>
								Echinostomatidés	<i>Echinostoma sp.</i>
									<i>Echinoparyphium sp.</i>
									<i>Hypoderaeum sp.</i>
									<i>Echinochasmus sp.</i>
								Cyclocoelidés	<i>Euparyphium sp.</i>
						<i>Typhlocoelum sp.</i>			
						Notocotylidés	<i>Hyptiasmus sp.</i>		
							<i>Notocotylus sp.</i>		
						Plagiorchida	<i>Catatropis sp.</i>		
							Dicrocoeliidés	<i>Dicrocoelium sp.</i>	
							<i>Eurytrema sp.</i>		
							Collyriclidés	<i>Collyriclum sp.</i>	
						Prosthogonimidés	<i>Prosthogonimus sp.</i>		
						Plagiorchiidés	<i>Plagiorchis sp.</i>		
						Opisthorchida		Opisthorchiidés	<i>Opisthorchis sp.</i>
									<i>Metorchis sp.</i>
									<i>Pseudamphistomum sp.</i>
						Brachylaemidés		<i>Brachylaemus sp.</i>	
								Strigeidida	
						<i>Bilharziella sp.</i>			
						<i>Trichobilharzia sp.</i>			
						Diplostomatidés		<i>Alaria sp.</i>	
Strigeidés		<i>Apatemon sp.</i>							
		<i>Parastrigea sp.</i>							
		<i>Cotylurus sp.</i>							

PLATYHELMINTHES	Cestoda	Cyclophyllidea	Taeniidés	<i>Taenia sp.</i>
				<i>Echinococcus sp.</i>
			Anoplocephalidés	<i>Anoplocephala sp.</i>
				<i>Paranoplocephala sp.</i>
				<i>Moniezia sp.</i>
				<i>Cittotaenia sp.</i>
				<i>Stilesia sp.</i>
				<i>Avitellina sp.</i>
			Dilepididés	<i>Dipylidium sp.</i>
				<i>Amoebotaenia sp.</i>
				<i>Choanotaenia sp.</i>
			Davaineidés	<i>Davainea sp.</i>
				<i>Railletina sp.</i>
		<i>Cotugnia sp.</i>		
		Hymenolepididés	<i>Hymenolepis sp.</i>	
			<i>Fimbriaria sp.</i>	
		Mesocestoididés	<i>Mesocestoides sp.</i>	
		Pseudophyllidea	Diphyllobothriidés	<i>Diphyllobothrium sp.</i>
				<i>Ligula sp.</i>

Annexe 2 - Liste des protozoaires parasites des animaux de rente et de compagnie en France et en Europe, d'après TAYLOR, COOP et WALL (Taylor, Coop, Wall 2015)

PHYLUM	CLASSE	ORDRE	SUPERFAMILLE	GENRE		
AMOEBOZOA	Archamoeba	Amoebida	Entamoebidés	<i>Entamoeba sp.</i>		
				<i>Iodamoeba sp.</i>		
				<i>Endolimax sp.</i>		
			Blastocystidés	<i>Blastocystis sp.</i>		
EUGLENOZOA	Kinetoplasta	Trypanosomatida	Trypanosomatidés	<i>Leishmania sp.</i>		
				<i>Trypanosoma sp.</i>		
PARABASALIA	Trichomonadea	Trichomonadida	Trichomonadidés	<i>Tritrichomonas sp.</i>		
				<i>Trichomonas sp.</i>		
				<i>Tetratrichomonas sp.</i>		
				<i>Trichomitus sp.</i>		
				<i>Pentatrichomonas sp.</i>		
				<i>Cochlosoma sp.</i>		
			Dientamoebidés	<i>Histomonas sp.</i>		
Monocercomonadidés	<i>Monocercomonas sp.</i>					
FORNICATA	Retortamonadea	Retortamonadida	Retortamonadidés	<i>Retortamonas sp.</i>		
				<i>Chilomastix sp.</i>		
	Trepamonadea	Diplomonadida	Hexamitidés	<i>Spironucleus sp.</i>		
	Metamonadea	Giardiida	Giardiidés	<i>Giardia sp.</i>		
APICOMPLEXA	Conoidasida	Eimeriorina	Eimeriidés	<i>Eimeria sp.</i>		
				<i>Cystisopora sp.</i>		
				<i>Tyzzeria sp.</i>		
					Cryptosporidiidés	<i>Cryptosporidium sp.</i>
			Sarcocystiidés	<i>Besnoitia sp.</i>		
				<i>Hammondia sp.</i>		
				<i>Sarcocystis sp.</i>		
				<i>Neospora sp.</i>		
				<i>Toxoplasma sp.</i>		
			Adeleorina		Klossiellidés	<i>Klossiella sp.</i>
		Hepatozoidés		<i>Hepatozoon sp.</i>		
	Aconoidasida	Haemospororida		Plasmodiidés	<i>Haemoproteus sp.</i>	
<i>Leucocytozoon sp.</i>						
<i>Plasmodium sp.</i>						
Piroplasmorida			Babesiidés	<i>Babesia sp.</i>		
		Theileriidés	<i>Theileria sp.</i>			
CILIOPHORA	Litostomatea	Trichostomatorida	Balantidiidés	<i>Balantidium sp.</i>		
			Pycnotrichidés	<i>Buxtonella sp.</i>		

Annexe 3 - Liste des spécialités possédant une Autorisation de Mise sur le Marché pour le traitement des parasitoses internes en 2020, d'après (Anses 2021)

FAMILLES ET MOLÉCULES	SPÉCIALITÉS	ANNÉE DE PREMIÈRE AMM	ASSOCIATION	GALÉNIQUE	ESPÈCES CIBLES
AMINO-ACETONITRILES					
Monépan-tel	<i>Zolvix ND</i>	2009	Non	Solution buvable	Ovins
ANTIMONIAUX					
Antimoniate de méglumine	<i>Glucantime ND</i>	1992	Non	Solution injectable	Chiens
ARSENICAUX					
Mélarsonine	<i>Immiticide ND</i>	1995	Non	Lyophilisat et solvant pour solution injectable	Chien
BENZIMIDAZOLES					
Albendazole	<i>Actifuge ND</i>	2002	Non	Aliment médicamenteux	Bovins, ovins
	<i>Valbazen ND</i>	1980	Non	Suspension buvable	Bovins, ovins, caprins
Féban-tel	<i>Ascaryl Trio ND</i>	2006	Pyrantel Praziquantel	Comprimés	Chiens
	<i>Cestem ND</i>	2012	Pyrantel Praziquantel	Comprimés sécables	Chiens
	<i>Dronstrop ND</i>	2008	Pyrantel	Suspension buvable	Chiens
	<i>Drontal ND</i>	2014	Pyrantel	Comprimés sécables	Chiens
	<i>Prazical ND</i>	2011-2013	Praziquantel		
	<i>Strantel ND</i>	2011			
Fenbendazole	<i>Panacur ND</i>	1985 à 2000	Non	Suspension buvable Comprimés sécables Pâte orale	Bovins, ovins, caprins, équidés, porcins, volailles, chiens, chats
Flubendazole	<i>Felivers ND</i>	2005	Non	Comprimés sécables	Chats
	<i>Flimabo ND</i>	2013	Non	Suspension buvable	Porcins, volailles
	<i>Flubendazole 3 Porc-Volaille Franvet ND</i>	2005	Non	Prémélange médicamenteux	Porcins, volailles
	<i>Flubendazole 6 Porc-Volaille Franvet ND</i>	2005			
	<i>Flubenol ND</i>	1991-2013	Non	Poudre pour administration orale	Porcins, chiens, chats
Mébendazole	<i>Supaverm ND</i>	1993	Closantel	Suspension buvable	Ovins
	<i>Telkan ND</i>	1982	Non	Comprimés	Chiens, chats
Nétobimin	<i>Hapadex ND</i>	1986	Non	Suspension buvable	Bovins, ovins
Oxfendazole	<i>Dolthene ND</i>	1993-2000	Non	Suspension buvable	Chiens

Oxfendazole	<i>Oxfenil ND</i>	1996-1997	Non	Suspension buvable	Bovins, ovins, caprins
	<i>Repidose Farmintic ND</i>	1993-1995	Non	Dispositif intraruminal à libération séquentielle	Bovins
	<i>Synanthic ND</i>	1979-1982	Non	Suspension buvable	Bovins, ovins, caprins
Oxibendazole	<i>Daclo ND</i>	1985	Non	Poudre pour solution buvable	Porcins
	<i>Vitaminthe ND</i>	1989	Niclosamide	Pâte orale	Chiens, chats
Triclabendazole	<i>Cydectine Triclamox ND</i>	2009-2011	Moxidectine	Pour-on	Bovins, ovins
	<i>Fascinex ND</i>	2009	Non	Suspension buvable	Bovins
	<i>Parsifal ND</i>	1991	Lévamisole	Suspension buvable	Bovins
DEPSIPEPTIDES					
Emodepside	<i>Procox ND</i>	2011	Toltrazuril	Suspension buvable	Chiens
	<i>Profender ND</i>	2005-2008	Praziquantel	Spot-on Comprimés sécables	Chiens, chats
DERIVES BENZENIQUES					
Nitroxinil	<i>Dovenix ND</i>	1982	Non	Solution injectable	Bovins, ovins
DIAMIDINES					
Imidocarbe	<i>Carbesia ND</i>	1980	Non	Solution injectable	Bovins, chiens
DIPHENYLOXIDES					
Nitrosate	<i>Lopatul ND</i>	1981	Non	Comprimés pelliculés	Chiens
	<i>Scanil ND</i>	1985	Non		
HYDROXYQUINOLEINES					
Décoquina-te	<i>Deccox ND</i>	1992	Non	Prémélange médicamenteux	Bovins, ovins
	<i>Ucamix V ND</i>	2001	Non	Prémélange médicamenteux	Bovins, ovins
IMIDAZOTHIAZOLES					
Lévamisole	<i>Anthelminticide ND</i>	1986	Non	Solution buvable et injectable	Bovins, ovins, porcins, volailles
	<i>Biaminthic ND</i>	1986	Non	Solution buvable	Bovins, ovins, porcins, volailles
	<i>C.C. Ver ND</i>	1983	Non	Solution buvable	Pigeons
	<i>Capizol ND</i>	1992	Non	Solution buvable	Bovins, ovins, porcins, volailles
	<i>Chronomintic ND</i>	1987	Non	Dispositif intraruminal à libération continue	Bovins
	<i>Gelminthe ND</i>	1983	Niclosamide	Pâte orale	Chiens, chats
	<i>Imena L ND</i>	1986	Oxyclozanide	Suspension buvable	Bovins, ovins

Lévamisole	<i>Lévamisole 3.75% buvable ND</i>	1984	Non	Solution buvable	Bovins, ovins, porcins, volailles
	<i>Levasole ND</i>	2005	Non	Poudre pour solution buvable	Bovins, ovins, porcins, volailles
	<i>Levaveto ND</i>	2018	Non	Poudre pour solution buvable	Porcins
	<i>Levisole ND</i>	1986	Non	Solution injectable	Bovins, ovins
	<i>Nemisol ND</i>	1983-1989	Non	Solution injectable Pour-on	Bovins, ovins, porcins
	<i>Parsifal ND</i>	1991	Triclabendazole	Suspension buvable	Bovins
	<i>Polystrongle ND</i>	1989	Non	Poudre pour solution orale	Bovins, ovins, porcins, volailles
	<i>Polyvermyl ND</i>	1984	Non	Comprimés sécables	Volailles
	<i>Teniverm ND</i>	1984	Niclosamide	Capsules	Oiseaux
	<i>Vermifuge Clément chats ND</i>	1985	Niclosamide	Comprimés	Chats
ISOQUINOLINES					
Praziquan- tel	<i>Ascatryl Trio ND</i>	2006	Fébantel Pyrantel	Comprimés	Chiens
	<i>Broadline ND</i>	2013	(S)-méthoprène Eprinomectine Fipronil	Spot-on	Chats
	<i>Cestem ND</i>	2012	Fébantel Pyrantel	Comprimés sécables	Chiens
	<i>Cestocur ND</i>	1999	Non	Suspension buvable	Ovins
	<i>Dolpac ND</i>	2006	Oxantel Pyrantel	Comprimés sécables	Chiens
	<i>Drontal ND</i>	1993 à 2017	(Fébantel) Pyrantel	Comprimés sécables	Chiens, chats
	<i>Equest pramox ND</i>	2005	Moxidectine	Gel oral	Équidés
	<i>Equimax ND</i>	2004	Ivermectine	Pâte orale	
	<i>Eqvalan duo ND</i>	2004-2014			
	<i>Furexel ND</i>	2006			
	<i>Iverpraz ND</i>	2013			
	<i>Milbactor ND</i>	2014-2015	Milbémycine oxime	Comprimés sécables	Chiens, chats
	<i>Milbemax ND</i>	2002 à 2018			
	<i>Milbetel ND</i>	2014			
	<i>Milprazikan ND</i>	2014-2019			
	<i>Milpro ND</i>	2014			
	<i>Multivermyx ND</i>	2015	Pyrantel	Comprimés sécables	Chats
	<i>Prazical ND</i>	2011-2013	Fébantel Pyrantel	Comprimés sécables	Chiens
	<i>Profender ND</i>	2005-2008	Emodepside	Spot-on Comprimés sécables	Chiens, chats
	<i>Strantel ND</i>	2011	Fébantel Pyrantel	Comprimés sécables	Chiens

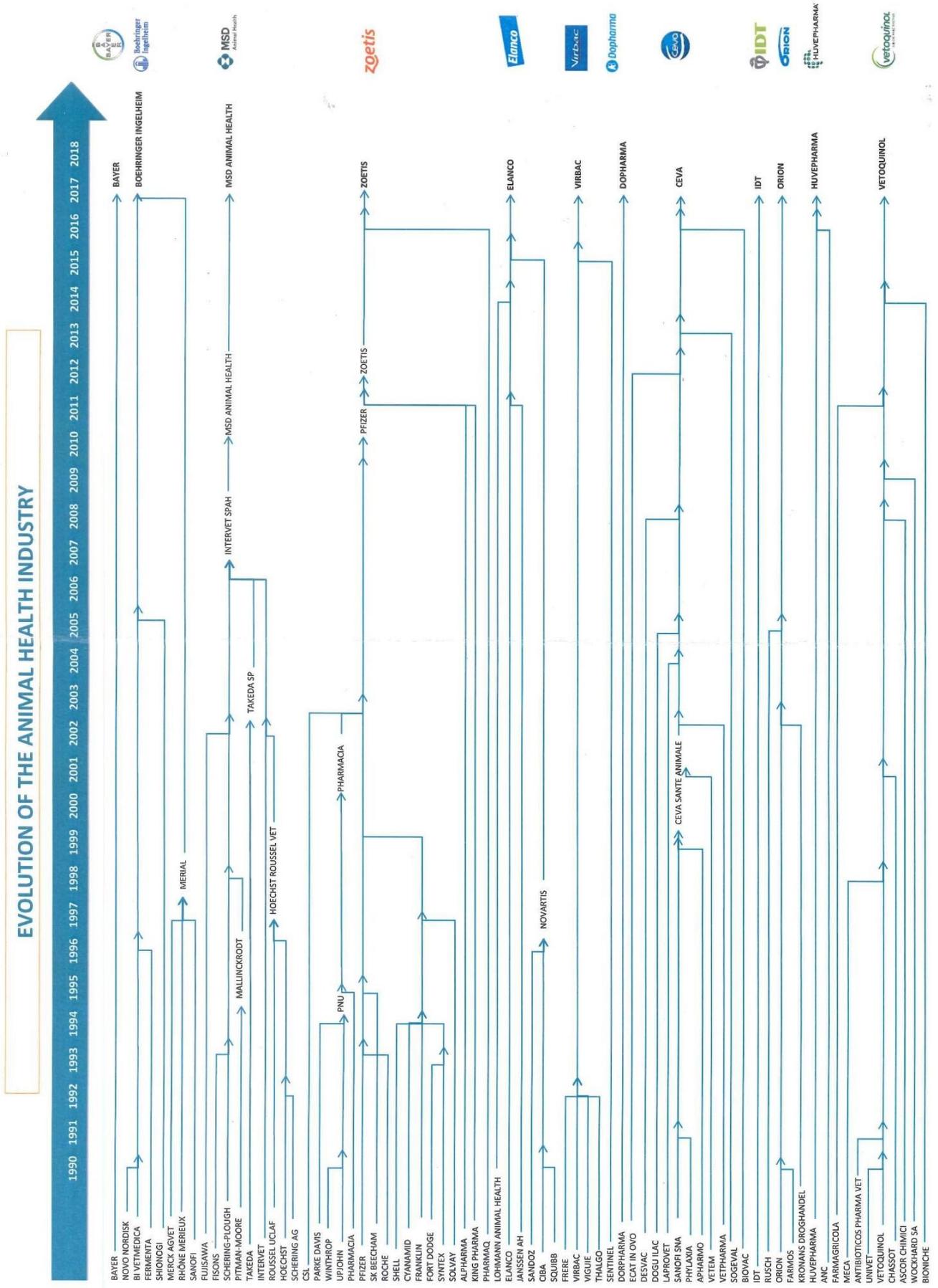
LACTONES MACROCYCLIQUES - AVERMECTINES					
Doramectine	<i>Dectomax ND</i>	2012	Non	Solution injectable Pour-on	Bovins, ovins, porcins
	<i>Zearl ND</i>	1995-1998	Non		Bovins, ovins
Eprinomectine	<i>Broadline ND</i>	2013	(S)- méthoprène Fipronil Praziquantel	Spot-on	Chats
	<i>Eprecis ND</i>	2015	Non	Solution injectable Pour-on	Bovins, ovins, caprins
	<i>Eprinetine ND</i>	2016	Non	Pour-on	Bovins
	<i>Eprinex ND</i>	2020	Non	Pour-on	Bovins, ovins, caprins
	<i>Eprizero ND</i>	2013	Non	Pour-on	Bovins
Ivermectine	<i>Cevamec ND</i>	2005	Non	Solution injectable	Bovins, ovins
	<i>Cevamec D ND</i>	2011	Clorsulone		Bovins
	<i>Divamectin ND</i>	2008	Non	Pâte orale Solution injectable Pour-on	Bovins, ovins, équidés, porcins
	<i>Endectine ND</i>	2013	Non		Pour-on
	<i>Endectine D ND</i>	2011	Clorsulone	Solution injectable	Équidés
	<i>Equimax ND</i>	2004	Praziquantel	Gel oral	
	<i>Eqvalan ND</i>	1983-2012	Non	Pâte orale	
	<i>Eqvalan duo ND</i>	2004-2014	Praziquantel	Pâte orale Comprimés à croquer	
	<i>Eraquell ND</i>	2004-2009	Non		
	<i>Furexel ND</i>	2006	Praziquantel	Pâte orale	
	<i>Hippomectin ND</i>	2005	Non	Gel oral	
	<i>Iverpraz ND</i>	2013	Praziquantel	Pâte orale	
	<i>Ivomec ND</i>	1981 à 1989	Non	Solution injectable Pour-on	Bovins, ovins, porcins
	<i>Ivomec D ND</i>	1988	Clorsulone	Solution injectable	Bovins
	<i>Oramec ND</i>	2012	Non	Solution buvable	Ovins
	<i>Pouromec ND</i>	2005	Non	Pour-on	Bovins
	<i>Topimec ND</i>	2018	Non	Pour-on	Bovins
	<i>Vermax D ND</i>	2010	Closantel	Solution injectable	Bovins, ovins
	<i>Virbamec ND</i>	2003-2004	Non	Solution injectable Pour-on	Bovins, porcins
<i>Virbamec D ND</i>	2005	Clorsulone	Solution injectable	Bovins	
Sélamectine	<i>Stronghold ND</i>	1999	Non	Spot-on	Chiens, chats
	<i>Stronghold Plus ND</i>	2017	Sarolaner	Spot-on	Chats
LACTONES MACROCYCLIQUES - MILBEMYCINES					
Milbémycine oxime	<i>Interceptor ND</i>	2010	Non	Comprimés	Chiens
	<i>Milbactor ND</i>	2014-2015	Praziquantel	Comprimés sécables	Chiens, chats
	<i>Milbemax ND</i>	2002 à 2018			
	<i>Milbetel ND</i>	2014			
	<i>Milprazikan ND</i>	2014-2019			
	<i>Milpro ND</i>	2014			

Milbémycine oxime	<i>Nexgard Spectra ND</i>	2015	Afoxolaner	Comprimés à croquer	Chiens
Moxidectine	<i>Advocate ND</i>	2003	Imidaclopride	Spot-on	Chiens, chats, furets
	<i>Afilaria ND</i>	2019	Non	Poudre et solvant pour suspension injectable	Chiens
	<i>Bravecto Plus ND</i>	2018	Fluralaner	Spot-on	Chats
	<i>Cydectine ND</i>	1994 à 2008	Non	Solution injectable Solution buvable Pour-on	Bovins, ovins
	<i>Cydectine triclamox ND</i>	2009-2011	Triclabendazole	Solution buvable Pour-on	
	<i>Equest ND</i>	1997	Non	Gel oral	Équidés
	<i>Equest pramox ND</i>	2005	Praziquantel		
<i>Guardian ND</i>	2003	Non	Poudre et solvant pour suspension injectable	Chiens	
NITROIMIDAZOLES					
Métronidazole	<i>Eradia ND</i>	2018	Non	Suspension buvable	Chiens
	<i>Metrobactin ND</i>	2015	Non	Comprimés sécables	Chiens, chats
	<i>Metrocare ND</i>	2019	Non	Comprimés sécables	Chiens, chats
Dimétridazole	<i>Alazol ND</i>	1992	Non	Solution buvable	Pigeons
	<i>Tricholyse ND</i>	1992	Non	Poudre pour solution buvable	Pigeons
Carnidazole	<i>Spartrix ND</i>	1992	Non	Comprimés	Pigeons
DERIVES DE LA PIPERAZINE					
Citrate de pipérazine	<i>Opovermifuge P ND</i>	1992	Non	Sirop	Chiens, chats
	<i>Pipérazine 35 Coophavet ND</i>	1992	Non	Solution buvable	Porcins, volailles
	<i>Soluverm ND</i>	1992	Non	Sirop	Chiens, chats, oiseaux
QUINAZOLINONES					
Halofuginone	<i>Halagon ND</i>	2016	Non	Solution buvable	Bovins
	<i>Halocur ND</i>	2009	Non		
	<i>Kriptazen ND</i>	2019	Non		
SALICYLANILIDES					
Closantel	<i>Flukiver ND</i>	1981	Non	Solution injectable	Bovins
	<i>Supaverm ND</i>	1993	Métabendazole	Suspension buvable	Ovins
	<i>Seponver ND</i>	1989	Non	Suspension buvable	Bovins, ovins
	<i>Vermax ND</i>	2010	Ivermectine	Solution injectable	Bovins, ovins
Niclosamide	<i>Ascatene ND</i>	1991	Pyrantel	Comprimés	Chiens, chats
	<i>Gelminthe ND</i>	1983	Lévamisole	Pâte orale	Chiens, chats
	<i>Teniverm ND</i>	1984	Lévamisole	Capsules	Oiseaux
	<i>Vermifuge Clément chats ND</i>	1985	Lévamisole	Comprimés	Chats
	<i>Vitaminthe ND</i>	1989	Oxibendazole	Pâte orale	Chiens, chats

Oxyclozani- de	<i>Distocur ND</i>	2015	Non	Suspension buvable	Bovins, ovins
	<i>Douvistome ND</i>	2002	Non		Bovins, ovins
	<i>Imena L ND</i>	1986	Lévamisole		Bovins, ovins
	<i>Rumenil ND</i>	2017	Non		Bovins
	<i>Zanil ND</i>	1979	Non		Bovins, ovins
SULFAMIDES					
Sulfadimé- thoxine	<i>Amidurène ND</i>	1992	Non	Solution buvable	Volailles, lapins
	<i>Biaprim ND</i>	1992	Non	Solution buvable	Volailles
	<i>Compomix V Sulfaprim ND</i>	1992	Non	Poudre pour solution buvable	Bovins, ovins, porcins, volailles, lapins
	<i>Corylap ND</i>	1992	Non	Solution buvable	Lapins
	<i>Emericid ND</i>	1987	Non	Solution buvable	Bovins, ovins, caprins, volailles, lapins
	<i>Sulfadiméthoxine 100-CR Franvet ND</i>	1992	Non	Prémélange médicamenteux	Ovins, caprins, porcins, volailles, lapins
	<i>Sunix ND</i>	1982-1991	Non	Poudre pour solution buvable	Bovins, ovins, caprins, porcins, volailles, lapins
	<i>Trimethosulfa V ND</i>	1992	Non	Prémélange médicamenteux	Bovins, ovins, caprins, porcins, volailles, lapins
	<i>Trisulmix ND</i>	1984-1992	Non	Poudre pour solution buvable	Bovins, ovins, caprins, porcins, volailles, lapins
Sulfadimi- dine	<i>Lapicrine sulfa ND</i>	1992	Sulfaquinoxaline	Solution buvable	Lapins
	<i>Sulfadi ND</i>	1984	Non	Poudre pour solution buvable	Bovins, ovins, caprins, porcins, volailles, lapins
	<i>Sulfadimérazine Noé ND</i>	1990	Non	Solution injectable et buvable	
	<i>Sulfadimérazine Qualian ND</i>	1990	Non		
	<i>Volacrine sulfa ND</i>	1992	Sulfaquinoxaline	Solution buvable	Volailles
Sulfaquino- xaline	<i>Lapicrine sulfa ND</i>	1992	Sulfadimidine	Solution buvable	Lapins
	<i>Volacrine sulfa ND</i>	1992	Sulfadimidine	Solution buvable	Volailles

SULFONAMIDES					
Clorsulone	<i>Animec D ND</i>	2011	Ivermectine	Solution injectable	Bovins
	<i>Bimectin D ND</i>	2016			
	<i>Cevamec D ND</i>	2011			
	<i>Endectine D ND</i>	2011			
	<i>Ivomec D ND</i>	1988			
	<i>Virbamec D ND</i>	2005			
TETRAHYDROPYRIMIDINES					
Oxantel	<i>Dolpac ND</i>	2006	Praziquantel Pyrantel	Comprimés	Chiens
Pyrantel	<i>Ascatene ND</i>	1991	Niclosamide	Comprimés	Chiens, chats
	<i>Ascatryl Trio ND</i>	2006	Fébantel Praziquantel	Comprimés	Chiens
	<i>Cestem ND</i>	2012	Fébantel Praziquantel	Comprimés sécables	Chiens
	<i>Dolpac ND</i>	2006	Oxantel Praziquantel	Comprimés	Chiens
	<i>Dronstrop ND</i>	2008	Fébantel	Suspension buvable	Chiens
	<i>Drontal ND</i>	2014	(Fébantel) Praziquantel	Comprimés sécables	Chiens, chats
	<i>Helminthex ND</i>	2019	Non	Pâte orale	Équidés
	<i>Multivermyx ND</i>		Praziquantel	Comprimés	Chats
	<i>Prazical ND</i>	2011-2013	Fébantel Praziquantel	Comprimés sécables	Chiens
	<i>Strongid ND</i>	1984	Non	Pâte orale	Équidés
TRIAZINONES					
Diclazuril	<i>Diacox ND</i>	2018	Non	Suspension buvable	Bovins, ovins
	<i>Vecoxan ND</i>	1998	Non		
Toltrazuril	<i>Baycox ND</i>	2007 à 2019	Non	Suspension buvable	Bovins, ovins, porcins, volailles
	<i>Cevazuril ND</i>	2005-2009	Non		
	<i>Forceris ND</i>	2019	Non	Suspension injectable	Porcins
	<i>Procox ND</i>	2011	Emodepside	Suspension buvable	Chiens
	<i>Toltranil ND</i>	2010	Non		Bovins, ovins, porcins

Annexe 4 - Évolution de l'industrie pharmaceutique vétérinaire de 1990 à 2018 (source Animal Health Europe)



Annexe 5 – Tableaux récapitulatifs des principes actifs disponibles par maladie parasitaire et par espèce en 1970 et en 2020

BOVINS			
MALADIE PARASITAIRE	OPTIONS THÉRAPEUTIQUES EN 1970	OPTIONS THÉRAPEUTIQUES EN 2020	
NÉMATODOSES	BRONCHITE VERMINEUSE	<ul style="list-style-type: none"> - Antimoniaux - Benzimidazoles (<i>THIABENDAZOLE</i>) - Cyanacéthydrazide - Extraits végétaux - Imidazothiazoles (<i>TÉTRAMISOLE</i>, <i>LÉVAMISOLE</i>) - Phénothiazine - Tétrahydropyrimidines 	<ul style="list-style-type: none"> - Benzimidazoles (<i>ALBENDAZOLE</i>, <i>FENBENDAZOLE</i>, <i>NÉTOBIMIN</i>, <i>OXFENDAZOLE</i>, <i>TRICLABENDAZOLE</i>) - Imidazothiazoles (<i>LÉVAMISOLE</i>) - Lactones macrocycliques (<i>DORAMECTINE</i>, <i>ÉPRINOMECTINE</i>, <i>IVERMECTINE</i>, <i>MOXIDECTINE</i>)
	NÉMATODES PARASITES DE LA CAILLETTE	<ul style="list-style-type: none"> - Benzimidazoles (<i>THIABENDAZOLE</i>, <i>PARBENDAZOLE</i>) - Imidazothiazoles (<i>TÉTRAMISOLE</i>, <i>LÉVAMISOLE</i>) - Organochlorés - Organophosphorés - Phénothiazine - Tétrahydropyrimidines 	<ul style="list-style-type: none"> - Benzimidazoles (<i>ALBENDAZOLE</i>, <i>FENBENDAZOLE</i>, <i>NÉTOBIMIN</i>, <i>OXFENDAZOLE</i>, <i>TRICLABENDAZOLE</i>) - Dérivés benzéniques (<i>NITROXINIL</i>) - Imidazothiazoles (<i>LÉVAMISOLE</i>) - Lactones macrocycliques (<i>DORAMECTINE</i>, <i>ÉPRINOMECTINE</i>, <i>IVERMECTINE</i>, <i>MOXIDECTINE</i>) - Salicylanilides (<i>CLOSANTEL</i>)
	NÉMATODES PARASITES DE L'INTESTIN GRÊLE	<ul style="list-style-type: none"> - Ammoniums quaternaires - Benzimidazoles (<i>THIABENDAZOLE</i>, <i>PARBENDAZOLE</i>) - Extraits végétaux - Imidazothiazoles (<i>TÉTRAMISOLE</i>) - Méthyridine - Organochlorés - Organophosphorés - Phénothiazine - Pipérazine - Tétrahydropyrimidines 	<ul style="list-style-type: none"> - Benzimidazoles (<i>ALBENDAZOLE</i>, <i>FENBENDAZOLE</i>, <i>NÉTOBIMIN</i>, <i>OXFENDAZOLE</i>, <i>TRICLABENDAZOLE</i>) - Dérivés benzéniques (<i>NITROXINIL</i>) - Imidazothiazoles (<i>LÉVAMISOLE</i>) - Lactones macrocycliques (<i>DORAMECTINE</i>, <i>ÉPRINOMECTINE</i>, <i>IVERMECTINE</i>, <i>MOXIDECTINE</i>) - Salicylanilides (<i>CLOSANTEL</i>)
	NÉMATODES PARASITES DU COLON	<ul style="list-style-type: none"> - Benzimidazoles (<i>PARBENDAZOLE</i>) - Organochlorés 	<ul style="list-style-type: none"> - Benzimidazoles (<i>ALBENDAZOLE</i>, <i>FENBENDAZOLE</i>, <i>NÉTOBIMIN</i>, <i>OXFENDAZOLE</i>, <i>TRICLABENDAZOLE</i>) - Dérivés benzéniques (<i>NITROXINIL</i>) - Imidazothiazoles (<i>LÉVAMISOLE</i>) - Lactones macrocycliques (<i>DORAMECTINE</i>, <i>ÉPRINOMECTINE</i>, <i>IVERMECTINE</i>, <i>MOXIDECTINE</i>) - Salicylanilides (<i>CLOSANTEL</i>)
CESTODOSES	MONIEZIOSE	<ul style="list-style-type: none"> - Arsénicaux - Extraits végétaux - Organochlorés - Salicylanilides (<i>NICLOSAMIDE</i>) - Sels d'étain - Sulfate de cuivre 	<ul style="list-style-type: none"> - Salicylanilides (<i>OXYCLOZANIDE</i>)

TRÉMATODOSES	FASCIOLOSE	<ul style="list-style-type: none"> - Dérivés benzéniques (<i>NITROXINIL</i>) - Extraits végétaux - Organochlorés - Salicylanilides (<i>OXYCLOZANIDE, DI- ET TRIBROMOSALICYLANIDE, MÉNICHLOPHOLAN, RAFOXANIDE</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - Benzimidazoles (<i>ALBENDAZOLE, TRICLABENDAZOLE</i>) - Dérivés benzéniques (<i>NITROXINIL</i>) - Salicylanilides (<i>CLOSANTEL, OXYCLOZANIDE</i>) - Sulfonamides (<i>CLORSULONE</i>)
PROTOZOSES	TRYPANOSOMOSE	<ul style="list-style-type: none"> - Antimoniaux - Arsénicaux - Dérivés d'acridine - Diamidines - Phénanthridines - Quinolines - Urée trypanocide 	Aucune mention
	TRICHOMONOSE GÉNITALE	<ul style="list-style-type: none"> - Arsénicaux - Dérivés d'acridine - Diamidines - Générateur d'eau oxygénée - Hydroxyquinoléines - Nitrofuranes - Nitroimidazoles 	Aucune mention
	COCCIDIOSE	<ul style="list-style-type: none"> - Dérivés d'acridine - Dérivés de la pyridine - Extraits végétaux - Hydroxyquinoléines (<i>CHLOROQUINE</i>) - Lincosamides - Nitrofuranes - Sulfamides (<i>SULFAGUANIDINE, SULFATHIALIDINE, SULFAMÉRAZINE, SULFAQUINOXALINE</i>) - Sulfonates d'argent 	<ul style="list-style-type: none"> - Hydroxyquinoléines (<i>DÉCOQUINATE</i>) - Sulfamides (<i>SULFADIMÉTHOXINE, SULFADIMIDINE</i>) - Triazinones (<i>DICLAZURIL, TOLTRAZURIL</i>)
	CRYPTOSPORIDIOSE	Aucune mention	- Quinazolinones (<i>HALOFUGINONE</i>)
	PIROPLASMOSE	<ul style="list-style-type: none"> - Dérivés d'acridine - Dérivés d'urée - Diamidines (<i>PENTAMIDINE, AMICARBALIDE, PHÉNAMIDINE</i>) 	- Diamidines (<i>IMIDOCARBE</i>)
	ANAPLASMOSE	Aucune mention	- Diamidines (<i>IMIDOCARBE</i>)
	THEILERIOSE	<ul style="list-style-type: none"> - Antimoniaux - Dérivés d'acridine - Diamidines - Tétracyclines 	Aucune mention

OVINS ET CAPRINS

OV = Ovins uniquement

OVINS ET CAPRINS			
OV = Ovins uniquement			
MALADIE PARASITAIRE	OPTIONS THÉRAPEUTIQUES EN 1970	OPTIONS THÉRAPEUTIQUES EN 2020	
NÉMATODES PARASITES DIGESTIFS	- Benzimidazoles (<i>THIABENDAZOLE</i> , <i>PARBENDAZOLE</i>) - Extraits végétaux - Imidazothiazoles (<i>TÉTRAMISOLE</i> , <i>LÉVAMISOLE</i>) - Organochlorés - Organophosphorés - Phénothiazine - Pipérazine - Tétrahydropyrimidines	- Aminoacétonitriles (<i>MONÉPANTEL</i>) - Benzimidazoles (<i>ALBENDAZOLE</i> , <i>FENBENDAZOLE</i> , <i>MÉBENDAZOLE (OV)</i> , <i>NÉTOBIMIN (OV)</i> , <i>OXFENDAZOLE</i> , <i>TRICLABENDAZOLE (OV)</i>) - Dérivés benzéniques (<i>NITROXINIL (OV)</i>) - Imidazothiazoles (<i>LÉVAMISOLE (OV)</i>) - Lactones macrocycliques (<i>DORAMECTINE (OV)</i> , <i>ÉPRINOMECTINE</i> , <i>IVERMECTINE (OV)</i> , <i>MOXIDECTINE (OV)</i>) - Salicylanilides (<i>CLOSANTEL (OV)</i>)	
	BRONCHITE VERMINEUSE	- Antimoniaux - Benzimidazoles (thiabendazole) - Cyanacéthiazide - Extraits végétaux - Imidazothiazoles (<i>TÉTRAMISOLE</i> , <i>LÉVAMISOLE</i>) - Phénothiazine - Tétrahydropyrimidines	- Benzimidazoles (<i>ALBENDAZOLE</i> , <i>FENBENDAZOLE</i> , <i>MÉBENDAZOLE (OV)</i> , <i>NÉTOBIMIN (OV)</i> , <i>OXFENDAZOLE</i> , <i>TRICLABENDAZOLE (OV)</i>) - Dérivés benzéniques (<i>NITROXINIL (OV)</i>) - Imidazothiazoles (<i>LÉVAMISOLE (OV)</i>) - Lactones macrocycliques (<i>DORAMECTINE (OV)</i> , <i>ÉPRINOMECTINE</i> , <i>IVERMECTINE (OV)</i> , <i>MOXIDECTINE (OV)</i>)
CESTODOSES	Monieziose	- Arsénicaux - Extraits végétaux - Organochlorés - Salicylanilides (<i>NICLOSAMIDE (OV)</i>) - Sels d'étain	- Benzimidazoles (<i>ALBENDAZOLE</i> , <i>FENBENDAZOLE</i> , <i>MÉBENDAZOLE (OV)</i> , <i>NÉTOBIMIN (OV)</i> , <i>OXFENDAZOLE</i>) - Isoquinolines (<i>PRAZIQUANTEL (OV)</i>) - Salicylanilides (<i>NICLOSAMIDE (OV)</i>)
TRÉMATODOSES	Fasciolose	- Dérivés benzéniques (<i>NITROXINIL</i>) - Diamphénétide - Extraits végétaux - Organochlorés - Salicylanilides (<i>OXYCLOZANIDE</i> , <i>DI- ET</i> <i>TRIBROMOSALICYLANILIDE</i> , <i>MÉNICHLOPHOLAN</i> , <i>RAFOXANIDE</i>)	- Benzimidazoles (<i>ALBENDAZOLE</i> , <i>NÉTOBIMIN (OV)</i> , <i>TRICLABENDAZOLE (OV)</i>) - Dérivés benzéniques (<i>NITROXINIL (OV)</i>) - Salicylanilides (<i>CLOSANTEL (OV)</i> , <i>OXYCLOZANIDE (OV)</i>)
	Dicrocœliose	- Antimoniaux - Benzimidazoles (<i>THIABENDAZOLE</i>) - Diamphénétide - Extraits végétaux - Pipérazine	- Benzimidazoles (<i>ALBENDAZOLE</i> , <i>NÉTOBIMIN (OV)</i>)
	Paramphistomose	- Antimoniaux - Dérivés de la pyridine - Diamphénétide - Organochlorés	Aucune mention
PROTOZOSES	Coccidiose	- Dérivés d'acridine - Dérivés de la pyridine - Hydroxyquinoléines (<i>CHLOROQUINE</i>) - Lincosamides - Nitrofuranes - Sulfamides (<i>SULFAGUANIDINE</i> , <i>SULFATHIALIDINE</i> , <i>SULFAMÉRAZINE</i> , <i>SULFAQUINOXALINE</i>) - Sulfonates d'argent	- Hydroxyquinoléines (<i>DÉCOQUINATE (OV)</i>) - Sulfamides (<i>SULFADIMÉTHOXINE</i> , <i>SULFADIMIDINE</i>) - Triazinones (<i>DICLAZURIL (OV)</i> , <i>TOLTRAZURIL</i> (<i>OV</i>))
	Piroplasmose	- Dérivés d'acridine - Dérivés d'urée - Diamidines	Aucune mention

PORCINS		
MALADIE PARASITAIRE	OPTIONS THÉRAPEUTIQUES EN 1970	OPTIONS THÉRAPEUTIQUES EN 2020
NÉMATODOSES	NÉMATODES PARASITES DE L'INTESTIN GRÊLE	<ul style="list-style-type: none"> - Benzimidazoles (<i>FLUBENDAZOLE, OXIBENDAZOLE</i>) - Imidazothiazoles (<i>LÉVAMISOLE</i>) - Lactones macrocycliques (<i>DORAMECTINE, IVERMECTINE</i>) - Pipérazine
	NÉMATODES PARASITES DU COLON	<ul style="list-style-type: none"> - Aminosides - Imidazothiazoles (<i>TÉTRAMISOLE</i>) - Organochlorés - Organophosphorés - Sels de cadmium
PROTOZOOSSES	COCCIDIOSE	<ul style="list-style-type: none"> - Dérivés d'acridine - Nitrofuranes - Sulfamides (<i>SULFAGUANIDINE</i>)
	AMIBIASE	<ul style="list-style-type: none"> - Sulfamides (<i>SULFADIMÉTHOXINE, SULFADIMIDINE</i>) - Triazinones (<i>TOLTRAZURIL</i>)
	<ul style="list-style-type: none"> - Antimoniaux - Arsénicaux - Chloroiodoquine - Hydroxyquinoléines - Macrolides - Nitroimidazoles - Tétracyclines 	Aucune mention

ÉQUIDÉS			
MALADIE PARASITAIRE	OPTIONS THÉRAPEUTIQUES EN 1970	OPTIONS THÉRAPEUTIQUES EN 2020	
NÉMATODOSES	NÉMATODES PARASITES DE L'INTESTIN GRÊLE	<ul style="list-style-type: none"> - Arsénicaux - Benzimidazoles (<i>THIABENDAZOLE</i>) - Extraits végétaux - Organochlorés - Organophosphorés - Phénothiazine - Pipérazine - Sels de cadmium - Tétrahydropyrimidines (<i>PYRANTEL</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - Lactones macrocycliques (<i>IVERMECTINE, MOXIDECTINE</i>) - Tétrahydropyrimidines (<i>PYRANTEL</i>)
	NÉMATODES PARASITES DU COLON	<ul style="list-style-type: none"> - Aminosides - Benzimidazoles (<i>THIABENDAZOLE</i>) - Organochlorés - Phénothiazine 	<ul style="list-style-type: none"> - Lactones macrocycliques (<i>IVERMECTINE, MOXIDECTINE</i>) - Tétrahydropyrimidines (<i>PYRANTEL</i>)
	NÉMATODES PARASITES DU RECTUM	<ul style="list-style-type: none"> - Benzimidazoles (<i>THIABENDAZOLE</i>) - Extraits végétaux - Organophosphorés - Pipérazine - Tétrahydropyrimidines 	<ul style="list-style-type: none"> - Lactones macrocycliques (<i>IVERMECTINE, MOXIDECTINE</i>) - Tétrahydropyrimidines (<i>PYRANTEL</i>)
	NÉMATODES PARASITES CUTANÉS	<ul style="list-style-type: none"> - Antimoniaux - Arsénicaux - Extraits végétaux 	<ul style="list-style-type: none"> - Lactones macrocycliques (<i>IVERMECTINE</i>)
CESTODOSES	ANOPLOCÉPHALOSE	<ul style="list-style-type: none"> - Bunamidine - Extraits végétaux 	<ul style="list-style-type: none"> - Isoquinolines (<i>PRAZIQUANTEL</i>)
PROTOZOOSSES	DOURINE	<ul style="list-style-type: none"> - Amodiaquin - Antimoniaux - Arsénicaux - Diamidines - Macrolides - Quinapyramine 	Aucune mention
	COCCIDIOSE	<ul style="list-style-type: none"> - Nitrofuranes - Sulfamides 	Aucune mention
	PIROPLASMOSE	<ul style="list-style-type: none"> - Dérivés d'acridine - Dérivés d'urée - Diamidines 	Aucune mention

VOLAILLES			
MALADIE PARASITAIRE	OPTIONS THÉRAPEUTIQUES EN 1970	OPTIONS THÉRAPEUTIQUES EN 2020	
NÉMATODOSES	NÉMATODES PARASITES DIGESTIFS	- Aminosides - Arsénicaux - Extraits végétaux - Imidazothiazoles (<i>TÉTRAMISOLE</i>) - Organochlorés - Organophosphorés - Phénothiazine - Pipérazine - Tétrahydropyrimidines	- Benzimidazoles (<i>FLUBENDAZOLE</i>) - Imidazothiazoles (<i>LÉVAMISOLE</i>) - Pipérazine - Salicylanilides (<i>NICLOSAMIDE</i>)
	NÉMATODES PARASITES RESPIRATOIRES	- Benzimidazoles - Cyanacéthydrazide - Extraits végétaux - Organochlorés	Aucune mention
CESTODES	TÉNIASIS	- Dérivés d'étain - Extraits végétaux - Salicylanilides - Organochlorés - Dérivés d'étain	Aucune mention
PROTOZOUSES	TRICHOMONOSE	- Arsénicaux - Chloroiodoquine - Dérivés thiazoles - Hydroxyquinoléines - Nitroimidazoles (<i>MÉTRONIDAZOLE</i>) - Tétracyclines	- Nitroimidazoles chez les pigeons uniquement (<i>DIMÉTRIDAZOLE, CARNIDAZOLE</i>)
	HISTOMONOSE	- Arsénicaux - Dérivés thiazoles - Nitrofuranes - Nitroimidazoles	Aucune mention
	HEXAMITIASE	- Dérivés thiazoles - Nitrofuranes - Tétracyclines	Aucune mention
	COCCIDIOSE	- Aminosides - Arsénicaux - Dérivés de la pyridine - Sulfamides (<i>SULFAMÉRAZINE, SULFAQUINOXALINE, SULFADIMÉRAZINE, SULFACHLORPYRAZINE, SULFANILAMIDE, SULFAMÉTHAZINE, SULFADIMIDINE, SULFATHIAZOLE, SULFADIMÉTHOXINE</i>) - Sulfonates d'argent - Tétracyclines	- Sulfamides (<i>SULFADIMÉTHOXINE, SULFADIMIDINE, SULFAQUINOXALINE</i>) - Triazinones (<i>TOLTRAZURIL</i>)

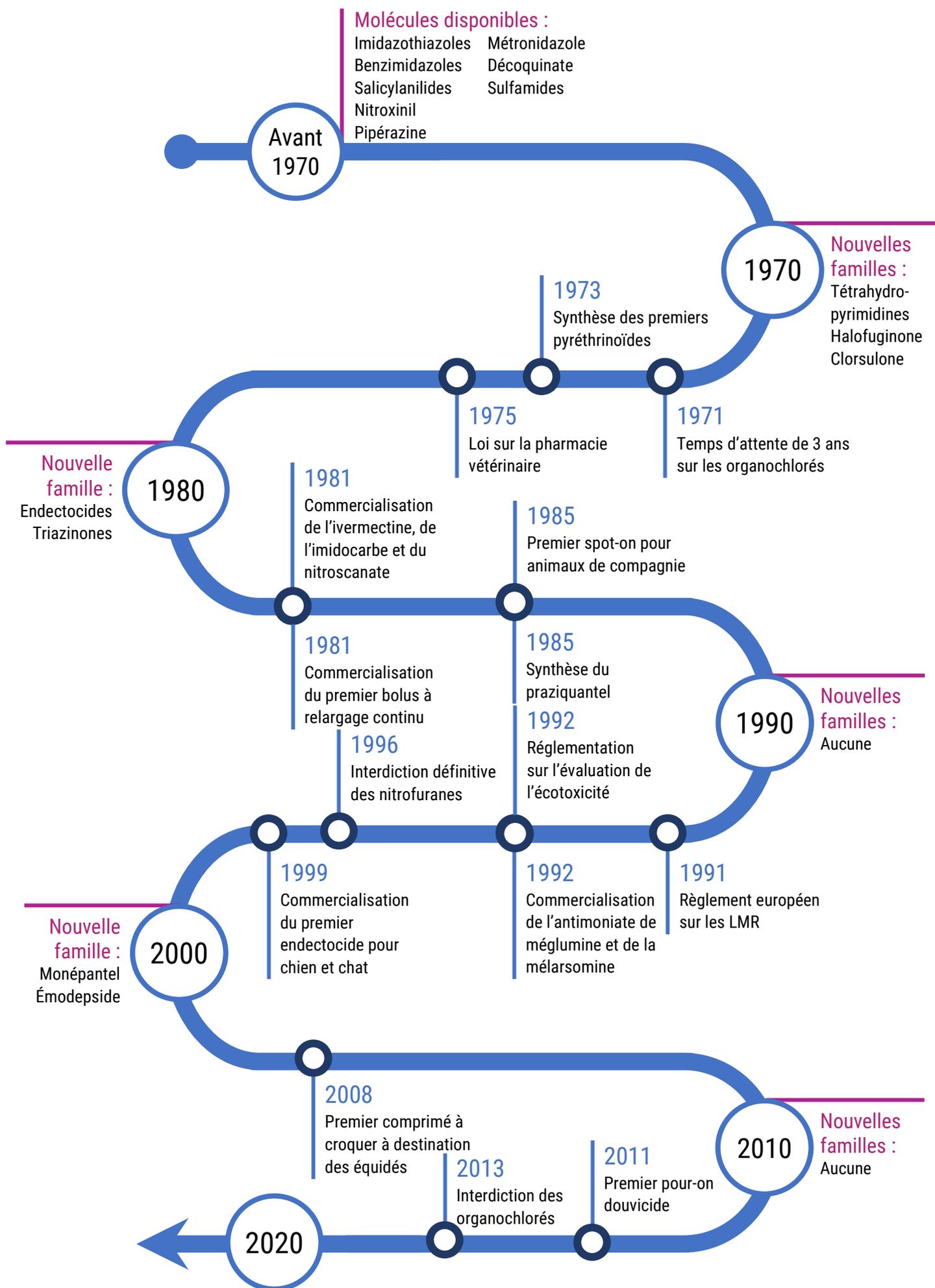
LAPINS			
MALADIE PARASITAIRE		OPTIONS THÉRAPEUTIQUES EN 1970	OPTIONS THÉRAPEUTIQUES EN 2020
PROTOZOOSSES	COCCIDIOSE	<ul style="list-style-type: none"> - Dérivés d'acridine - Dérivés de la pyridine - Hydroxyquinoléines - Nitrofuranes - Sulfamides - Sulfonates d'argent 	<ul style="list-style-type: none"> - Sulfamides (<i>SULFADIMÉTHOXINE, SULFADIMIDINE, SULFAQUINOXALINE</i>)

CARNIVORES

CN = Chiens uniquement / CT = Chats uniquement

CARNIVORES			
CN = Chiens uniquement / CT = Chats uniquement			
MALADIE PARASITAIRE	OPTIONS THÉRAPEUTIQUES EN 1970	OPTIONS THÉRAPEUTIQUES EN 2020	
NÉMATODOSES	NÉMATODES PARASITES DE L'INTESTIN GRÊLE	<ul style="list-style-type: none"> - Ammoniums quaternaires - Dérivés benzéniques - Extraits végétaux - Imidazothiazoles (<i>TÉTRAMISOLE</i>) - Organochlorés - Organophosphorés - Pipérazine - Tétrahydropyrimidines (<i>PYRANTEL</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - Benzimidazoles (<i>FÉBANTEL (CN), FENBENDAZOLE, FLUBENDAZOLE, MÉBENDAZOLE, OXFENDAZOLE (CN), OXIBENDAZOLE</i>) - Depsipeptides (<i>ÉMODEPSIDE</i>) - Diphényloxydes (<i>NITROSCANATE</i>) - Imidazothiazoles (<i>LÉVAMISOLE</i>) - Lactones macrocycliques (<i>ÉPRINOMECTINE (CT), SÉLAMECTINE, MILBÉMYCINE OXIME, MOXIDECTINE</i>) - Pipérazine - Salicylanilides (<i>NICLOSAMIDE</i>) - Tétrahydropyrimidines (<i>OXANTEL (CN), PYRANTEL</i>)
	NÉMATODES PARASITES DU COLON	<ul style="list-style-type: none"> - Benzimidazoles (<i>PARBENDAZOLE</i>) - Organophosphorés - Tétrahydropyrimidines (<i>MÉTHYRIDINE</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - Benzimidazoles (<i>FÉBANTEL (CN), FENBENDAZOLE, FLUBENDAZOLE, MÉBENDAZOLE, OXFENDAZOLE (CN)</i>) - Lactones macrocycliques (<i>MILBÉMYCINE OXIME</i>) - Tétrahydropyrimidines (<i>PYRANTEL</i>)
	NÉMATODES PARASITES CARDIOVASCULAIRES	<ul style="list-style-type: none"> - Antimoniaux - Arsénicaux (<i>ACÉTARSOL, ARSPHÉNAMINE, HYDROCHLORIDE DE DICHLOROPHÉNARSIDE, HYDROCHLORIDE D'OXOPHÉNARSINE, THIAÉTARSAMIDE</i>) - Cyanacéthydrazide - Tétrahydropyrimidines 	<ul style="list-style-type: none"> - Arsénicaux (<i>MÉLARSOMINE</i>) - Lactones macrocycliques (<i>ÉPRINOMECTINE (CT), SÉLAMECTINE, MOXIDECTINE</i>)
	NÉMATODES PARASITES RESPIRATOIRES	<ul style="list-style-type: none"> - Antimoniaux - Cyanacéthydrazide - Extraits végétaux 	<ul style="list-style-type: none"> - Depsipeptides (<i>ÉMODEPSIDE</i>) - Lactones macrocycliques (<i>ÉPRINOMECTINE (CT), MILBÉMYCINE OXIME, MOXIDECTINE</i>)
CESTODOSES	TÉNIASIS	<ul style="list-style-type: none"> - Dérivés d'acridine - Extraits végétaux - Salicylanilides (<i>NICLOSAMIDE</i>) - Organochlorés - Sels d'étain 	<ul style="list-style-type: none"> - Benzimidazoles (<i>FENBENDAZOLE, FLUBENDAZOLE, MÉBENDAZOLE, OXFENDAZOLE (CN)</i>) - Depsipeptides (<i>ÉMODEPSIDE</i>) - Diphényloxydes (<i>NITROSCANATE</i>) - Isoquinolines (<i>PRAZIQUANTEL</i>) - Salicylanilides (<i>NICLOSAMIDE</i>)
	ÉCHINOCOCCOSE	<ul style="list-style-type: none"> - Bunamidine - Dérivés d'acridine - Extraits végétaux 	<ul style="list-style-type: none"> - Depsipeptides (<i>ÉMODEPSIDE</i>)
PROTOZOSES	LEISHMANIOSE	<ul style="list-style-type: none"> - Antimoniaux (<i>ANTIMONIATE DE MÉGLUMINE, TARTRE ÉMÉTIQUE, STRIBOSAMINE, ANTHIOLIMINE</i>) - Diamidines - Macrolides - Nitroimidazoles 	<ul style="list-style-type: none"> - Antimoniaux (<i>ANTIMONIATE DE MÉGLUMINE</i>)
	GIARDIOSE	<ul style="list-style-type: none"> - Amodiaquin - Dérivés d'acridine - Hydroxyquinoléines - Nitrofuranes - Nitroimidazoles (<i>MÉTRONIDAZOLE</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - Nitroimidazoles (<i>MÉTRONIDAZOLE</i>)
	COCCIDIOSE	<ul style="list-style-type: none"> - Dérivés d'acridine - Hydroxyquinoléines - Macrolides - Nitrofuranes 	<ul style="list-style-type: none"> - Triazinones (<i>TOLTRAZURIL</i>)

		- Phénothiazine - Sulfamides	
	TOXOPLASMOSE	- Macrolides - Sulfones symétriques	Aucune mention
	PIROPLASMOSE	- Arsénicaux - Dérivés d'acridine - Diamidines (<i>PENTAMIDINE, PHÉNAMIDINE</i>) - Dérivés d'urée	- Diamidines (<i>IMIDOCARBE</i>)



UNE HISTOIRE DE PHARMACOPÉE VÉTÉRINAIRE : FOCUS SUR L'ÉVOLUTION DES ANTIPARASITAIRES EXTERNES DE 1970 À 2020

Auteur

KERBRAT Louise

Résumé

La lutte contre les parasitoses animales est au cœur des préoccupations d'hier et d'aujourd'hui. À travers une comparaison de l'offre thérapeutique antiparasitaire interne entre 1970 et 2020 fondée sur des recherches bibliographiques, nous avons étudié l'évolution de la pharmacopée et ses transformations.

Ce travail souligne les progrès scientifiques et techniques constatés en termes d'efficacité, de galénique et de toxicité pour l'animal et pour l'Homme. En réponse aux attentes sociétales sur la sécurité du consommateur et les préoccupations écologiques, la mise en place d'un cadre réglementaire permet d'améliorer la qualité et la sécurité des médicaments vétérinaires.

Cette évolution se fait néanmoins au détriment de la disponibilité du médicament antiparasitaire interne, devenu une gageure chez certaines espèces mineures et notamment des animaux de rente. En conséquence de l'usage intensif de ces substances, l'émergence des résistances aux antiparasitaires internes et la prise en compte de l'écotoxicité des antiparasitaires vétérinaires deviennent les freins majeurs à l'emploi de ces médicaments, mais aussi les moteurs de l'évolution future de la pharmacopée.

L'usage des antiparasitaires est désormais à raisonner dans une optique de gestion globale du parasitisme interne, intégrant la mise en place de nouveaux schémas thérapeutiques et d'évolution zootechniques. L'ajout de nouvelles solutions thérapeutiques comme la phytothérapie, la lutte biologique ou la vaccination porte les clefs de l'avenir des antiparasitaires internes.

Mots-clés

Antiparasitaires, Évolution, Progrès scientifique et technique, Pharmacologie, 1970-2020

Jury

Président du jury : **Pr WALLON Martine**

1^{er} assesseur : **Pr ZENNER Lionel**

2^{ème} assesseur : **Pr BERNY Philippe**