

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2021 - Thèse n° 134

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

THÈSE

Réalisée en commun avec Louise KERBRAT
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

KEGLER Claire

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2021 - Thèse n° 134

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

THÈSE

Réalisée en commun avec Louise KERBRAT
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

KEGLER Claire

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
DJELOUADJI	Zorée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ESCRIOU	Catherine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
FRIKHA	Mohamed-Ridha	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GALIA	Wessam	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GILOT-FROMONT	Emmanuelle	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
GONTHIER	Alain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GRANCHER	Denis	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
GREZEL	Delphine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
HUGONNARD	Marine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
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 au jury

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 et pour votre disponibilité,
Hommages respectueux.

À Monsieur le Professeur Lionel ZENNER

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail,
Pour l'enthousiasme que vous avez manifesté depuis lors et pour votre patience,
Sincères remerciements.

À Monsieur le Professeur Philippe BERNY

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury de thèse,
Pour votre intérêt pour ce travail,
Sincères remerciements.

TABLE DES MATIÈRES

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

TABLE DES ANNEXES	15
TABLE DES FIGURES	17
TABLE DES TABLEAUX	19
LISTE DES ABRÉVIATIONS	21
INTRODUCTION	23
PREMIÈRE PARTIE - LES ANTIPARASITAIRES EXTERNES : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE DE L'OFFRE THÉRAPEUTIQUE ET DU CADRE LÉGISLATIF	25
I. L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE DES ANTIPARASITAIRES EXTERNES : LES TRAITEMENTS D'HIER ET D'AUJOURD'HUI.....	27
A. Les traitements antiparasitaires externes disponibles en 1970.....	27
1. Substances utilisées en préparation magistrale.....	27
1.1. L'huile de cade	27
1.2. L'huile de Chaulmoogra	27
1.3. Le benzoate de benzyle.....	28
2. Substances minérales	28
2.1. Les arsenicaux	28
2.2. L'acide sulfureux	28
2.3. Le sulfure de carbone.....	29
2.4. Les sulfures alcalins.....	29
3. Substances végétales.....	29
3.1. Le pyrèthre et les pyréthrinés.....	29
3.2. La roténone	30
3.3. Le terpinéol	30
4. Substances organiques ou de synthèse	30
4.1. Les organochlorés	31
4.2. Les organophosphorés	32
4.3. Les carbamates	34
4.4. Le phtalate de diméthyle	35
5. Substances antifongiques.....	36
5.1. La natamycine ou pimaricine	36
5.2. La nystatine	36
5.3. La griséofulvine	36
5.4. Les dérivés iodés	37

5.5. Le di-chloro-1-2-(chloro-4'-benzène sulfonyl)-1-éthylène (Mysocoïl ND)	37
5.6. L'étizazol ou benzisothiazole	37
5.7. L'acide undécylénique.....	37
5.8. Le triacétate de glycérine.....	38
5.9. Le laurylsulfate de cuprammonium	38
B. Les molécules apparues entre 1970 et 2020	38
1. Les insecticides et acaricides.....	38
1.1. L'amtiraze.....	38
1.2. Les organophosphorés.....	39
1.3. Les pyréthriinoïdes.....	41
1.4. Les lactones macrocycliques ★	41
1.5. Les régulateurs de croissance	43
1.6. Les phénylpyrazolés	44
1.7. Les néonicotinoïdes	45
1.8. La métaflumizone.....	46
1.9. Le spinosad.....	46
1.10. L'indoxacarbe	46
1.11. Les isoxazolines	47
2. Les antifongiques.....	47
2.1. Les azolés	47
2.2. La terbinafine	48
2.3. La vaccination contre la teigne bovine à <i>Trichophyton verrucosum</i>	48
C. Les formes galéniques des antiparasitaires externes	49
1. Administration par voie externe	49
1.1. La balnéation.....	49
1.1.1. Installations	49
1.1.2. Intérêts et inconvénients.....	50
1.1.3. Principes actifs employés	51
1.1.4. Chez le chien et le chat	51
1.2. La douche	51
1.3. La pulvérisation	52
1.3.1. Méthode d'administration	52
1.3.2. Avantages et inconvénients de la pulvérisation	52
1.3.3. Cas particulier de la pulvérisation haute pression chez les ovins.....	53
1.3.1. Principes actifs employés	54
1.4. Le poudrage	54
1.5. Les sprays et aérosols	55
1.6. Les pour-on et spot-on.....	56
1.6.1. La formulation pour-on	57
1.6.2. La formulation spot-on	60
1.7. Formes topiques diverses	62
1.7.1. Lotions, crèmes, huiles et pommades antiparasitaires	62
1.7.2. Les préparations auriculaires.....	63
1.7.3. Les feutres et bâtonnets applicateurs	63

2. Administration par voie orale.....	64
2.1. Les comprimés et poudres orales	64
2.2. Les gels et pâtes orales	65
2.3. Les suspensions et solutions buvables	65
2.4. Aliments médicamenteux et solutions à mélanger à l'eau de boisson	66
3. Administration par voie parentérale	67
4. Dispositifs à relargage lent	68
4.1. Les colliers antiparasitaires	68
4.1.1. Les colliers imprégnés.....	68
4.1.2. Les colliers réservoirs.....	70
4.1.3. Les colliers à action mécanique	71
4.2. Les plaquettes auriculaires	71
5. Dispositifs d'auto-traitement	72
5.1. Chez les bovins	72
5.2. Chez les oiseaux	73
5.3. Inconvénients des dispositifs d'auto-traitement	74
D. Conclusion partielle.....	74
II. LA RÉGLEMENTATION PHARMACEUTIQUE VÉTÉRINAIRE ★	75
A. 1970 : le vide législatif, ou presque	75
B. Structuration du cadre législatif par la loi du 29 mai 1975	76
1. Ayants-droits et délivrance du médicament vétérinaire	76
2. Préparation des médicaments et autorisation de mise sur le marché	77
3. Publicité et présentation du médicament.....	78
C. Réglementation en vigueur en 2020.....	79
1. AMM et pharmacovigilance	80
2. Limites maximales de résidus.....	80
3. Prescription hors AMM et principe de la cascade.....	81
DEUXIÈME PARTIE - ÉVALUATION DES PROGRÈS DE L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE ENTRE 1970 ET 2020.....	83
I. QUALITÉ ET DIVERSITÉ DES OPTIONS THÉRAPEUTIQUES	85
A. L'efficacité des antiparasitaires externes	85
1. L'impulsion de la législation pour une meilleure efficacité.....	85
2. Certains traitements gagnent en efficacité grâce aux nouveaux principes actifs : l'exemple de la démodécie canine	85
2.1. Les options disponibles au début des années 1970.....	86
2.2. L'amezitazone, première option thérapeutique réellement efficace	86
2.3. Les lactones macrocycliques, premiers antidémodytiques systémiques	86
2.4. Les isoxazolines, traitement de choix actuel.....	87
3. Perte d'efficacité liée aux résistances	87
B. La diversité des modes d'action	88

C. Les formes galéniques : aspects pratiques	89
1. Une forme galénique pratique, qu'est-ce que c'est ?.....	89
2. Les formes galéniques de prédilection en 1970.....	89
3. L'évolution des formes galéniques.....	90
3.1. Chez les ruminants.....	90
3.2. Chez les carnivores domestiques.....	91
D. Les nouvelles stratégies de contrôle	92
1. Le choix de la voie d'administration : l'exemple de la lutte contre <i>Dermanyssus gallinae</i>	92
2. Le changement de philosophie dans la lutte contre les puces	93
E. La disponibilité des antiparasitaires externes	93
1. Les origines du problème ★	93
1.1. La disponibilité en 1970	93
1.2. Le durcissement croissant des exigences des autorisations de mise sur le marché.....	94
1.3. La problématique de l'étranglement du marché vétérinaire	95
1.4. Conséquences sur l'arsenal thérapeutique et l'organisation de l'industrie pharmaceutique vétérinaire.....	95
2. Mesures prises pour favoriser la disponibilité ★	96
2.1. Au niveau de la réglementation.....	96
2.2. Groupes de travail et identification des besoins du terrain.....	96
3. Application aux antiparasitaires externes.....	97
II. LA TOXICITÉ DES ANTIPARASITAIRES EXTERNES.....	100
A. Pour l'animal.....	100
1. Toxicité aiguë et notion de marge thérapeutique	100
2. Toxicités particulières et intoxications par mésusage.....	100
3. Principaux signes cliniques d'intoxication.....	101
4. Perception de la toxicité des antiparasitaires externes par les propriétaires d'animaux de compagnie.....	102
B. Pour l'Homme	102
1. Pour le consommateur de denrées d'origine animale.....	102
2. Pour l'utilisateur d'antiparasitaires externes.....	103
2.1. Circonstances de l'exposition.....	103
2.2. Conséquences d'une exposition	103
2.3. Prise en compte du risque et établissement de précautions particulières destinées à l'utilisateur	104
2.4. L'importance de l'information de l'utilisateur	104
C. Pour l'environnement.....	105
1. Reconnaissance des risques écotoxicologiques ★	105
1.1. Mise en place du cadre législatif.....	105
1.2. Procédure d'étude de l'impact écotoxicologique	105
1.3. Cas particulier des substances dites « extrêmement préoccupantes ».....	107
2. Impacts de l'utilisation des antiparasitaires externes sur l'environnement.....	108
2.1. Les familles d'antiparasitaires externes incriminées	108
2.2. Les modes de contamination de l'environnement	109

2.3. Conséquences sur la faune non-cible	110
2.4. Le rôle des antiparasitaires externes des animaux de compagnie	111
3. Conclusion sur l'évolution de l'écotoxicité des antiparasitaires externes	112
III. LA RÉSISTANCE AUX ANTIPARASITAIRES EXTERNES	113
A. Définition	113
B. Évolution des cas de résistance chez les arthropodes	113
1. Contexte et situation dans les années 1970	113
2. Situation actuelle.....	114
2.1. Résistances chez les acariens	115
2.2. Résistances chez les insectes	115
TROISIÈME PARTIE - CINQUANTE ANS D'ÉVOLUTION : ET APRÈS ?.....	117
I. RÉSISTANCES ET ÉCOTOXICITÉ : COMMENT ALLER PLUS LOIN ?.....	119
A. Retarder l'apparition des résistances	119
B. La lutte antiparasitaire intégrée.....	120
1. Définition.....	120
2. Pratiques d'élevage et mesures de gestion collective	120
2.1. Le piégeage des diptères et gestion des lieux de reproduction.....	121
2.2. La sélection de lignées d'animaux résistants aux parasites	121
2.3. Plans collectifs, réglementation, surveillance et modélisations	122
II. SUBSTANCES ET MÉTHODES ALTERNATIVES DE TRAITEMENT	124
A. Traiter par les plantes : la phytothérapie	124
1. Généralités	124
2. Avantages et inconvénients de la phytothérapie.....	125
2.1. Efficacité.....	125
2.2. Rémanence	125
2.3. Toxicité.....	125
3. Principaux composés utilisés contre les ectoparasites	126
4. L'usage de la phytothérapie chez les animaux de rente	127
B. La lutte biologique contre les ectoparasites	128
1. Les parasitoïdes	128
2. Les bactéries	128
3. Les peptides de venin d'araignée	128
4. Les champignons entomopathogènes	129
5. La technique de l'insecte stérile.....	130
C. La vaccination.....	130
CONCLUSION	133
BIBLIOGRAPHIE.....	135
ANNEXES	149

TABLE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Tableaux récapitulatifs des parasites externes des animaux de rente et de compagnie de France et d'Europe occidentale.....	151
ANNEXE 2 : Tableaux récapitulatifs des principes actifs disponibles par maladie parasitaire et par espèce en 1970 et 2020	155
ANNEXE 3 : Frise chronologique de l'évolution des antiparasitaires externes entre 1970 et 2020 ...	161
ANNEXE 4 : Évolution de l'industrie pharmaceutique vétérinaire de 1990 à 2018	162

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Publicité pour le Vétacar C ND (crotoxyphos) commercialisé par Lathévet	34
Figure 2 : Publicité pour le Tiguvon ND (fenthion) commercialisé par Bayer	34
Figure 3 : Publicité pour le Tigel 300 ND (carbaryl) commercialisé par Sofca.....	35
Figure 4 : Publicité pour la Dermogine ND (griséofulvine) commercialisée par Roger Bellon.....	37
Figure 5 : Publicité pour le Diazadip ND (dimpylate) commercialisé par Wellcome	39
Figure 6 : Publicité pour le Poron ND (phosmet) commercialisée par Prolivalt	39
Figure 7 : Lances de pulvérisation de type « dutjet wand » (à gauche) et « sickle wand » (à droite) Source : G. LEVOT, New South Wales Department of Primary Industries	53
Figure 8 : Publicité pour le pour-on Nécrovar ND (trichlorfon) commercialisé par Thersa	58
Figure 9 : Administration d'un pour-on pour bovin à l'aide d'un gobelet doseur	59
Figure 10 : Pistolet doseur et flacon doseur de la gamme Virbamec ND (ivermectine) commercialisée par Virbac	59
Figure 11 : Exemples de différents types d'applicateurs de spot-on chez les animaux de compagnie	62
Figure 12 : Feutre anti-tique (perméthrine) de la marque Béaphar	63
Figure 13 : Comprimés à croquer de la gamme Bravecto ND (fluralaner) commercialisée par MSD... ..	65
Figure 14 : Seringue de pâte orale Iverpraz ND (ivermectine et praziquantel) commercialisée par Audevard	65
Figure 15 : Publicité pour la solution buvable Vectocyt ND (cythioate) commercialisée par Sanofi....	66
Figure 16 : Publicité pour le collier Shellgard ND (dichlorvos) produit par Shell santé animale.....	69
Figure 17 : Plaquette auriculaire Flectron ND (cyperméthrine) commercialisée par Vétoquinol	71
Figure 18 : Sac à poudre pour bovin.....	73
Figure 19 : Ruban frottoir pour bovin	73
Figure 20 : Publicité pour le Sarcopcid ND (chlorfenvinphos) commercialisé par Cogla	79
Figure 21 : Publicité pour le Dovenix ND (nitroxinil) commercialisé par Spécia	79
Figure 22 : Version simplifiée de l'arbre décisionnel de la Phase I pour les antiparasitaires selon la ligne directrice 6 du VICH, d'après A.-M. IMBS-VIALLET	106
Figure 23 : Transfert des antiparasitaires à travers les différents compartiments de l'écosystème, d'après LUMARET et KADIRI	110
Figure 24 : <i>Psoroptes ovis</i> femelle adulte parasitée par <i>Metarhizium anisopliae</i> à 24 heures post- infection et à 5 jours post-infection	129

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Principaux organochlorés employés contre les ectoparasites en médecine vétérinaire en 1970 en France	31
Tableau II : Principaux organophosphorés employés contre les ectoparasites en médecine vétérinaire en 1970 en France	33
Tableau III : Nouveaux usages des organophosphorés ectoparasitocides en médecine vétérinaire entre 1970 et 2020 en France	40
Tableau IV : Indications des lactones macrocycliques contre les parasites externes	42
Tableau V : Exemples de spécialités en pour-on agréées pour le traitement préventif d'automne de l'hypodermose dans les années 1970	57
Tableau VI : Principes actifs étant ou ayant été utilisés en pour-on contre les parasites externes et l'hypodermose	58
Tableau VII : Dates d'introduction en France des différents principes actifs antiparasitaires externes contenus dans les spot-on pour chien et chat	61
Tableau VIII : Modes d'action des principes actifs disponibles en 1970	88
Tableau IX : Modes d'action des principes actifs disponibles en 2020	88
Tableau X : Manques thérapeutiques identifiés par le RFSa en matière d'antiparasitaires externes et d'antifongiques entre 2018 et 2021	99
Tableau XI : Maladies réglementées dues à des ectoparasites.....	122
Tableau XII : Produits insectifuges non médicamenteux à base de produits végétaux commercialisés en 2020.....	127

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AIEMV : Association Interprofessionnelle d'Étude du Médicament Vétérinaire

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire

AMM : autorisation de mise sur le marché

CSP : Code de la Santé Publique

CVMP : Comité des médicaments à usage vétérinaire (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use)

D.D.T. : dichloro-diphényl-trichloroéthane

EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments

EMA : Agence européenne des médicaments

H.C.H. : hexachlorocyclohexane

IGR : insects growth regulator

LMR : limite maximale de résidus

MUMS : indications et espèces mineures

NAC : nouveaux animaux de compagnie

ND : nom déposé

PVC : polychlorure de vinyle

RCP : résumé des caractéristiques du produit

RFSA : Réseau Français pour la Santé Animale

VICH : Veterinary International Conference on Harmonization

INTRODUCTION

En 2020, la classe thérapeutique des antiparasitaires occupe la première place sur le marché du médicament vétérinaire en France. Elle représente 26 % de part de marché, dont la moitié revient aux antiparasitaires externes (AIEMV 2020). Ces chiffres sont à mettre en lien avec le rôle central que tient le contrôle du parasitisme en médecine vétérinaire à cause de la fréquence et de la multiplicité des parasites des animaux domestiques, de leur impact négatif sur la bonne santé et la productivité de leurs hôtes, et de leur capacité à transmettre des maladies vectorielles. Si l'administration d'un antiparasitaire externe est le plus souvent perçu comme un geste banal, cela n'en reste pas moins un médicament soumis à la balance bénéfice-risque.

Les progrès scientifiques dans le domaine médical et vétérinaire ont connu une accélération depuis une cinquantaine d'années. Les antiparasitaires externes ne font pas exception et ont grandement bénéficié des recherches et des innovations de l'industrie phytopharmaceutique avec de nouvelles familles innovantes (Vandaële 2007a). Cette thèse a pour objectif de proposer une revue bibliographique et historique des antiparasitaires externes employés en médecine vétérinaire en comparant les offres thérapeutiques disponibles en 1970 et en 2020 et en étudiant les progrès apportés par cette évolution.

Ce travail considère dans un premier temps les différentes familles d'antiparasitaires et formes galéniques disponibles en 1970 et en 2020 et retrace un bref historique de leurs évolutions respectives. La même démarche est suivie pour la législation du médicament vétérinaire appliquée en France sur la même période.

La deuxième partie de cette thèse se consacre à une étude plus critique des différents aspects de ces évolutions. Elle en analyse les conséquences bénéfiques ou négatives sur l'arsenal thérapeutique à disposition du vétérinaire en matière d'efficacité, d'innocuité, de facilité de traitement, de diversité et de disponibilité des options thérapeutiques. Elle s'intéresse également à l'existence de progrès ou non dans le domaine de l'écotoxicité et compare l'importance de la problématique des résistances en 1970 et 2020.

Enfin, la dernière partie évoque le futur des antiparasitaires externes et des solutions actuelles et à venir dans l'optique d'un contrôle raisonné et intégré du parasitisme externe.

Ce travail a été réalisé avec Louise KERBRAT qui aborde le même sujet sous l'angle des antiparasitaires internes (Kerbrat 2021). Certaines parties du texte traitant des endectocides ou de la législation du médicament vétérinaire sont communes aux deux thèses et résultent d'une participation équivalente des deux auteurs. Dans un souci de simplification, il a été considéré que les parasites externes correspondent aux insectes, aux acariens et aux principaux champignons rencontrés en dermatologie, et que les parasites internes correspondent aux helminthes et aux protozoaires. Les principaux parasites externes d'intérêt vétérinaire rencontrés en France et en Europe occidentale ne sont pas décrits dans ce travail mais sont rappelés dans l'annexe 1.

PREMIÈRE PARTIE

LES ANTIPARASITAIRES EXTERNES : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE DE L'OFFRE THÉRAPEUTIQUE ET DU CADRE LÉGISLATIF

I. L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE DES ANTIPARASITAIRES EXTERNES : LES TRAITEMENTS D'HIER ET D'AUJOURD'HUI

Ce premier chapitre se consacre à l'étude des antiparasitaires externes employés en médecine vétérinaire en 1970 et en 2020 tout en déroulant la chronologie qui a abouti à l'arsenal thérapeutique que l'on connaît aujourd'hui. Les principes actifs sont considérés dans un premier temps, puis les formes galéniques ainsi que leurs évolutions sont abordées dans un second temps.

A. Les traitements antiparasitaires externes disponibles en 1970

Pour appréhender la liste des antiparasitaires employés en 1970 en France, nous avons parcouru des guides thérapeutiques, des thèses et des articles de revues professionnelles de l'époque.

1. Substances utilisées en préparation magistrale

Les substances que nous allons présenter ici entrent dans la composition de diverses préparations magistrales à usage externe utilisées en dermatologie. Il s'agit de traitements déjà connus de longue date en 1970, d'efficacité relative, auxquels on préfère de plus en plus des préparations commerciales issues de la chimie de synthèse lorsqu'un tel produit alternatif existe. Il est difficile de se montrer exhaustif tant la diversité des préparations est grande, nous avons donc résumé à l'essentiel.

1.1. L'huile de cade

Il s'agit d'un goudron liquide obtenu par la distillation du bois de genévrier, aussi appelé cade. L'huile de cade est de consistance pâteuse, de couleur brune et présente une forte odeur de fumée. On la prépare en pommade pour traiter les dermatoses parasitaires du chien, en particulier la démodécie (Brion, Fontaine 1973). Sa couleur et son odeur peuvent cependant rebuter le propriétaire, et elle est compliquée à utiliser sur les chiens d'intérieur car le produit tache (Marchand 1975). Ce produit a été abandonné dans les années 1990 avec l'essor de la nouvelle génération d'antiparasitaires externes pour animaux de compagnie.

1.2. L'huile de Chaulmoogra

Cette huile végétale est issue des graines de l'arbre du même nom, originaire d'Asie du Sud-Est. Il y a cinquante ans, elle était employée comme topique externe en dermatologie, pure ou associée à l'éther et l'acide phénique, notamment contre la démodécie canine (Brion, Fontaine 1973). Son pouvoir acaricide est cependant faible, voire nul (Jacot 1973), et elle est irritante (Marchand 1975). Elle a également été abandonnée depuis les années 1990.

1.3. Le benzoate de benzyle

Le benzoate de benzyle est un principe actif présenté sous forme de liquide huileux, et se trouve naturellement dans le baume du Pérou et le baume de Tolu. Il est utilisé comme antipsorifique contre les gales sarcoptique, psoroptique et chorioptique du cheval, ainsi que les otacarioses du chien et du lapin (Brion, Fontaine 1973) ou la démodécie canine (Marchand 1975). Son ingestion est toxique pour le chat. On l'emploie pur en instillation dans les oreilles (Brion, Fontaine 1973) ou dilué dans l'éther (Marchand 1975), mais il existe aussi une spécialité humaine en lotion (Ascabiol ND). C'est un produit irritant pour la peau (Jacot 1973). Il s'agissait du meilleur traitement disponible contre la démodécie avant l'arrivée de l'amitraz, tous les autres s'avérant être décevants (Marchand 1975). Le benzoate de benzyle est toujours disponible de nos jours en médecine humaine sous forme d'émulsion pour application cutanée (vidal.fr) mais a été abandonné chez l'animal dans les années 1980 au profit de l'amitraz.

2. Substances minérales

Ces traitements sont tous très anciens et très toxiques, à cause de leur absence de spécificité. Ils sont déjà quasiment abandonnés en 1970, mais sont encore sporadiquement employés.

2.1. Les arsenicaux

L'arsenic et ses dérivés ont été employés dès le début du XX^{ème} siècle comme acaricides. Ils sont initialement utilisés en Afrique du Sud pour lutter contre les tiques, puis dans le monde entier tant ils sont efficaces contre les acariens (Morel 1963). Les arsenicaux se montrent intéressants pour traiter les ectoparasitoses grâce à l'affinité de l'arsenic pour la peau, mais ils sont très toxiques (Brion, Fontaine 1973). Avec l'arrivée des organochlorés et des organophosphorés, les arsenicaux sont de moins en moins utilisés. En 1970, l'acide arsénieux est encore parfois utilisé en bain contre la gale psoroptique du mouton. Il en est de même pour l'arséniate de sodium, mais il est trois fois moins efficace. Ces bains ont pour inconvénient de ne présenter aucune odeur ni aucun goût particuliers, ce qui ne dissuade pas les animaux de s'abreuver dans le bain (Morel 1963). Il fallait alors ajouter à la solution des substances fortes en goût ou en odeur telles que du goudron, du crésylol ou de l'aloès pour limiter les accidents.

Aujourd'hui, l'arsenic et ses dérivés ne sont plus employés comme antiparasitaires externes. On notera cependant que la mélarsonine, une substance actuellement employée dans le traitement de la dirofilariose, est un dérivé arsenical (Anses 2021).

2.2. L'acide sulfureux

L'acide sulfureux est un insecticide acaricide qui était utilisé depuis la Première Guerre mondiale en bains gazeux sur les chevaux, dans des « chambres à sulfuration » (Brion, Fontaine 1973). C'était pour l'époque un excellent antipsorifique employé contre la gale sarcoptique et la gale chorioptique. Avec l'apparition des insecticides de synthèse, ce traitement antiparasitaire est en nette perte de vitesse et est déjà rarement employé en 1970. L'acide sulfureux a depuis été abandonné.

2.3. Le sulfure de carbone

Le sulfure de carbone est un liquide incolore malodorant et très facilement inflammable, dangereux à manipuler. Il était utilisé dans le traitement de la gastrophilose imaginale du cheval (par voie orale) ou l'oestrose ovine (par voie intranasale ou intrasinusale). Il est encore parfois utilisé en 1970 mais son usage tend à disparaître avec l'arrivée du dithiocarbamate de pipérazine qui se décompose en sulfure de carbone et pipérazine dans l'estomac (Brion, Fontaine 1973). Ce traitement est aujourd'hui abandonné.

2.4. Les sulfures alcalins

Les sulfures alcalins recouvrent le trisulfure de potassium, le monosulfure de sodium et le polysulfure de sodium. Ces composés sont dangereux et particulièrement toxiques. Ce sont de très vieux antiparasitaires externes qui étaient utilisés en bain (notamment le « bain de Barèges »), en lotion ou en pommade (Brion, Fontaine 1973). On ne les utilise plus de nos jours.

3. Substances végétales

Nous ne décrivons ici que les substances majoritairement employées pour traiter les animaux. De très nombreuses autres substances végétales servant à la désinsectisation des bâtiments peuvent néanmoins être citées : thymol, *Asa foetida*, vératine, décoction de feuilles de noyer, émulsion d'huile de ricin, tabac et nicotine, essence de térébenthine, ou encore cévadille (Brion, Fontaine 1973).

3.1. Le pyrèthre et les pyréthrinés

Le pyrèthre est une plante de la famille des astéracées dont les fleurs séchées sont utilisées depuis l'antiquité pour leurs propriétés insecticides (Richou-Bac, Venant 1985; Gupta 2018). Les pyréthrinés sont les principes actifs naturels extraits de ces fleurs.

Les pyréthrinés sont des neurotoxiques qui agissent sur les canaux sodium voltage-dépendants. Elles exercent un effet « knock-down » et un effet répulsif sur les insectes (Gupta 2018; Baynes 2018). Elles ont par ailleurs l'avantage d'être très bien tolérées par les animaux domestiques. Néanmoins, les pyréthrinés sont très sensibles à l'air et à la lumière et ont une rémanence nulle, c'est pourquoi elles sont délaissées au profit des organochlorés et organophosphorés après la Seconde Guerre mondiale (Gupta 2018). Leur coût de revient est en outre plus élevé que les antiparasitaires de synthèse (Brion, Fontaine 1973).

En 1970, le pyrèthre et les pyréthrinés étaient essentiellement destinés à la lutte contre les puces et les poux des animaux de compagnie. On utilisait de la poudre de fleurs de pyrèthre séchées, parfois mélangée à de la poudre de D.D.T., de H.C.H. ou de roténone, à appliquer sur le pelage. Il était également possible d'employer une émulsion savonneuse, appelée « savon-pyrèthre », produite à partir d'extrait concentré de pyrèthre (Brion, Fontaine 1973). De nos jours, le pyrèthre et les pyréthrinés entrent dans la composition de nombreux produits répulsifs dont certains revendiquent une formule biologique ou écologique (Junquera 2021), dans des formes galéniques plus diverses qu'à l'époque : spray, collier répulsif, poudre, shampoing, spot-on...

3.2. La roténone

Il s'agit d'un principe actif extrait des racines de diverses plantes tropicales, le plus souvent des genres *Derris sp.*, *Longocharpus sp.* ou *Tephrosia sp.* (Brion, Fontaine 1973). Ces plantes sont utilisées comme insecticide et comme piscicide depuis plusieurs siècles (Virely 1992; Langston, Varela-Stokes 2019).

La roténone est un antiparasitaire à large spectre efficace contre les insectes et les acariens (Junquera 2021). C'est un bloqueur de la chaîne respiratoire mitochondriale (Virely 1992). Elle dispose d'un fort pouvoir insecticide, d'une action rapide et d'une faible toxicité pour les animaux hôtes. Comme les pyréthrinés, la roténone est instable à l'air et à la lumière, mais elle est néanmoins un peu plus rémanente. Elle est hautement toxique pour les poissons, batraciens et mollusques (Brion, Fontaine 1973).

En 1970, la roténone est utilisée contre les poux, les puces, les agents de gale et le dernier stade larvaire des hypodermes. On l'employait en poudre, en lotion ou en pulvérisation, à destination des animaux de compagnie ou des animaux de rente (Brion, Fontaine 1973).

Dans la période d'après-guerre, la roténone avait été petit à petit abandonnée au profit des organochlorés, notamment à cause de son prix plus élevé. La roténone connaît un regain d'intérêt dès les années 1970 grâce à ses atouts face aux organochlorés très polluants : faible persistance, temps d'attente courts, bonne tolérance, et mode d'action inédit qui limite le risque de résistances croisées (Virely 1992). En revanche, elle pourrait avoir un effet cancérigène sur l'Homme et il existerait un lien entre la maladie de Parkinson et une forte exposition à la roténone (Virely 1992; Adam 2000; Gupta 2012). Son usage phytosanitaire a été interdit en France et en Europe dans les années 2000 (Commission européenne [sans date]) et son emploi en médecine vétérinaire est abandonné à la même période.

3.3. Le terpinéol

Le terpinéol est un terpénoïde que l'on retrouve naturellement dans les huiles essentielles de certaines plantes médicinales (Cotteux 2005). Il était employé en 1970 pour ses propriétés acaricides contre les agents de gale, principalement chez les petits animaux, en lotion ou en instillation auriculaire (Cazenave 1975). Il se montre toxique par ingestion chez le chat, chez qui l'usage se restreint au traitement des otites parasitaires (Jolivet 1967). On ne l'emploie plus aujourd'hui dans sa forme purifiée, mais d'autres substances terpénoïdes sont naturellement présentes dans extraits de plantes et les huiles essentielles qui sont parfois actuellement utilisés comme répulsifs contre les ectoparasites des animaux de compagnie (George et al. 2014; Heracek 2020).

4. Substances organiques ou de synthèse

Ces principes actifs sont pour la plupart issus de la chimie de synthèse qui connaît un essor à partir des années 1930-1940. C'est elle qui permet de développer des principes actifs exerçant une action plus spécifique sur les ectoparasites, à l'inverse des composés minéraux utilisés autrefois qui étaient aussi nocifs pour les parasites que pour les hôtes.

4.1. Les organochlorés

Il s'agit de dérivés chlorés des hydrocarbures cycliques. Les composés sont nombreux et variés, avec des propriétés insecticides, anthelminthiques ou antifongiques (Brion, Fontaine 1973). Grâce à l'essor de la chimie organique au XX^{ème} siècle, les organochlorés se développent à partir de l'entre-deux-guerres et sont utilisés massivement à la suite de la Seconde Guerre mondiale (Gupta 2018). Ils révolutionnent les traitements phytosanitaires, la lutte antivectorielle et la thérapeutique antiparasitaire vétérinaire entre les années 1940 et 1960. Ils doivent leur succès à une très bonne activité insecticide, une toxicité aiguë relativement pour les animaux domestiques par rapport aux antiparasitaires auparavant employés, une rémanence particulièrement longue grâce à leur excellente stabilité chimique, et un faible coût de revient (Marhic 1973). Le chimiste suisse Paul Mueller, qui découvre les propriétés insecticides du dichloro-diphényl-trichloroéthane (D.D.T.) en 1939, sera même récompensé d'un prix Nobel en 1948 pour ses travaux (Gupta 2018).

Les organochlorés sont des insecticides neurotoxiques. Ils agissent en bloquant les canaux sodium ou les canaux chlore GABA-dépendants (Gupta 2018).

Le Tableau I ci-dessous présente les organochlorés qui ont été les plus utilisés contre les ectoparasites des animaux, leurs principales indications et leur mode d'application. Parmi les plus célèbres, le lindane correspond à l'isomère gamma pur de l'hexachlorocyclohexane (H.C.H.). Les organochlorés sont mal tolérés chez le chat et sont à éviter pour cette espèce. La plupart des organochlorés sont aussi utilisés en pulvérisation sur les murs et installations pour désinsectiser les bâtiments d'élevage, ou dans les chenils (Brion, Fontaine 1973; Morel 1963). Le D.D.T. a même pu être utilisé en pulvérisation ou en épandage sur les pâtures pour traiter les gîtes à tiques (Pinton 1975).

Tableau I : Principaux organochlorés employés contre les ectoparasites en médecine vétérinaire en 1970 en France (Morel 1963; Brion, Fontaine 1973)

COMPOSÉS	INDICATIONS	FORMES GALÉNIQUES
D.D.T.	Puces, poux, mouches et moustiques	Poudre, pulvérisation
H.C.H. Lindane	Puces, poux, gales, tiques, argasidés, dermanysse Varron	Pulvérisation, bain, lotion, poudre Injection sous-cutanée (varron)
Chlordane	Tiques, gales, poux, mélophages, dermanysse	Poudres, émulsions
Toxaphène	Gale psoroptique du mouton, tiques	Bain
Aldrine et dieldrine	Varron (aldrine) Gale psoroptique du mouton (dieldrine)	Poudre, pulvérisation, bain Injection sous-cutanée (varron)

Les organochlorés sont dotés d'une grande rémanence, mais ils sont également très liposolubles. Ces deux propriétés combinées sont responsables d'une bioaccumulation à la fois dans les sols, les végétaux et les animaux (Gupta 2018). Les organochlorés s'avèrent donc dangereux pour la faune sauvage, notamment pour les insectes utiles, et s'accumulent dans la chaîne alimentaire. Les denrées alimentaires d'origine animale n'y échappent pas : les sources de contamination des animaux de production sont multiples (traitement antiparasitaire, traitement du bâtiment de vie ou de stockage

de l'alimentation, traitement des fourrages avant récolte) et sont à l'origine de résidus. Tous les produits animaux sont concernés, mais le lait, les produits laitiers et les œufs sont particulièrement à risque étant donné leur teneur en matière grasse (Thieulin et al. 1967; Rousseau, Pourtallier, Taliercio 1972). Se pose alors la question de la toxicité chronique pour l'homme.

En 1962, le livre *Silent spring* écrit par la biologiste américaine Rachel Carson alerte pour la première fois sur l'impact environnemental du D.D.T. et sur ses conséquences pour l'Homme (Gupta 2018) et provoque une prise de conscience au niveau mondial. Ainsi, quand arrivent les années 1970, les organochlorés sont au cœur de questions de santé publique et leur usage est progressivement restreint. L'arrêté du 15 octobre 1969 interdit l'usage du D.D.T., du H.C.H., de l'aldrine et de la dieldrine pour désinsectiser les stabulations, salles de traite et locaux de préparation de l'alimentation des animaux de rente (Brion, Fontaine 1973). Plus tard, l'arrêté du 6 août 1971 impose un temps d'attente d'au moins trois ans pour les médicaments antiparasitaires organochlorés, ce qui revient à interdire leur utilisation chez les animaux de production.

Les organochlorés sont aussi sujets à l'apparition de résistances croisées chez les insectes : le D.D.T. n'a pratiquement plus la moindre efficacité au début des années 1970 (Brion, Fontaine 1973). Le besoin de se tourner vers d'autres molécules se fait d'autant plus sentir. Ils sont progressivement abandonnés au profit des organophosphorés, à l'exception du lindane, qui continue à être utilisé chez les animaux de compagnie jusque dans les années 2000. L'interdiction définitive du lindane en 2008 signera la fin des organochlorés en médecine vétérinaire (Vandaële 2008a).

4.2. Les organophosphorés

Ce sont des composés neurotoxiques qui inhibent l'acétylcholinestérase et s'y lient de façon irréversible. Sous le régime nazi, ils font l'objet de recherches qui débouchent sur la production de différents gaz de combat, dont le gaz sarin, mais aussi sur la découverte des propriétés insecticides du parathion (Gupta 2018). Depuis, des centaines d'organophosphorés différents ont été synthétisés. Ils ont des propriétés insecticides, acaricides et parfois anthelminthiques (Brion, Fontaine 1973; Baynes 2018), ce qui leur permet d'être utilisés à la fois comme antiparasitaires internes et externes dès la fin de la Seconde Guerre mondiale. Ils sont par ailleurs largement employés comme pesticides domestiques et traitements phytosanitaires agricoles jusqu'à aujourd'hui.

Les organophosphorés ont une efficacité comparable aux organochlorés (Brion, Fontaine 1973) tout en étant beaucoup moins persistants, donc sans bioaccumulation dans la chaîne alimentaire (Junquera 2021). Pour ces raisons, ils se sont naturellement imposés comme l'alternative aux organochlorés lorsque ces derniers ont soulevé des questions de santé publique. C'est ainsi qu'ils deviennent la classe d'antiparasitaires externes majoritaire dans les années 1970 et 1980 en détrônant les organochlorés. Ils présentent cependant une toxicité élevée pour les mammifères et donc une marge thérapeutique étroite. Les effets secondaires survenant après un traitement ne sont pas rares et le risque d'intoxication aiguë est grand pour l'animal et pour l'utilisateur si le médicament n'est pas employé en respectant les précautions d'utilisation (Brion, Fontaine 1973; Junquera 2021; Lennox 1975).

Parmi les très nombreux organophosphorés disponibles sur le marché en 1970, on retiendra les plus fréquents présentés page suivante dans le Tableau II. Des publicités pour le crotoxyphos et le fenthion sont également représentées dans la Figure 1 et la Figure 2 page 34. Les composés dont

l'usage se limite à leur activité anthelminthique ne sont pas présentés ici. Un certain nombre d'entre eux ont une action systémique après absorption par voie orale, parentérale, ou transdermique. Cette propriété est mise à profit pour traiter l'hypodermose et atteindre les larves pendant leur migration, avant l'apparition des lésions cutanées qui dévalorisent le cuir (Lennoz 1975; Khan 1973).

Tableau II : Principaux organophosphorés employés contre les ectoparasites en médecine vétérinaire en 1970 en France (Morel 1963; Bailly, Jousselin 1972; Brion, Fontaine 1973)

COMPOSÉ	NOMS DÉPOSÉS	INDICATIONS	ESPÈCES	FORMES GALÉNIQUES
Fenchlorphos ou trolène	Ectoral	Varron, tiques, mallophages Démodécie canine, gales sarcoptique et otodectique	BV CN CT	Solution Comprimés (CN, CT)
Crufomate	Ruéléne	Varron, oestrose ovine Mélophages, poux, puces	BV OV	Pulvérisation, pour-on Émulsion buvable (varron)
Trichlorfon ou métrifonate	Néguvon, Varlute, Nécrovar, Dermofon ...	Varron, gale, poux, puces, tiques, dermanysse	BV Vol	Pour-on, pommade, solution pour application cutanée, solution buvable Pulvérisation
Coumaphos	Asuntol, Co-ral	Tiques, poux, mélophages, gales des ruminants, puces Dermanysse	Rum CN Vol	Pulvérisation, douche, bain Poudre
Chlorfenvinphos	Supona, Sarcopcid, Ectocid	Tiques, poux, mallophages, myiases, gales	Rum CN	Bain, pulvérisation
Tétrachlorvinphos	Rabond	Poux et tiques des volailles Désinsectisation des bâtiments d'élevage	Vol	Pulvérisation
Dichlorvos	Shellgard, Equigard	Puces Gastérophilose larvaire	CN CT CV	Collier antiparasitaire Granulés
13072 R.P.	Sisvar	Varron	BV	Pour-on
Fenthion	Tiguvon	Varron	BV	Pour-on
Crotoxyphos	Ciodrin, Vétacar C, Vétéxane	Mouches, poux, tiques	Rum PC Vol	Poudre, pulvérisation
Bromophos	Tizicron	Varron	BV	Pour-on

CN = chien ; CT = chat ; CV = cheval ; BV = bovins ; OV = ovins ; PC = porcins ; Rum = ruminants ; Vol = volailles

Plusieurs autres organophosphorés majeurs n'apparaissent pas dans le Tableau II car ils ne sont pas ou peu utilisés à cette époque en France même s'ils l'étaient déjà dans d'autres pays. C'est par exemple le cas du diazinon, aussi appelé dimpylate, qui est employé à grande échelle à la même période pour éliminer les ectoparasites des moutons et combattre les tiques *Boophilus sp.* résistantes aux organochlorés dans les pays anglo-saxons, en Amérique du Sud et en Afrique (Morel 1963; Jacob 1969).

D'autres composés organophosphorés seront utilisés dans les décennies futures et les formes galéniques vont se diversifier, notamment pour proposer un usage plus adapté aux carnivores domestiques (voir le paragraphe I.B.1.2. page 39). Les organophosphorés les plus toxiques utilisés en 1970 seront progressivement abandonnés au profit d'autres moins toxiques, ou d'autres familles pharmacologiques d'apparition plus tardive.

Figure 1 : Publicité pour le Vétacar C ND (crotoxyphos) commercialisé par Lathévet
Source : revue Le Point vétérinaire, 1974

Figure 2 : Publicité pour le Tiguvon ND (fenthion) commercialisé par Bayer
Source : revue Le Point vétérinaire, 1975

4.3. Les carbamates

Les carbamates sont des dérivés de l'acide carbamique. Tout comme les organophosphorés, ce sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, à la différence que l'inhibition est réversible et spontanée (Baynes 2018). Ils sont d'ailleurs moins toxiques que les organophosphorés.

Les premiers carbamates aux propriétés insecticides et acaricides sont synthétisés en 1947, mais la plupart datent des années 1960 et 1970 (Gupta 2018; Le Séac'h 1975). Bien qu'il s'agisse d'une vaste famille avec de nombreux composés synthétisés, très peu de molécules ont trouvé un usage vétérinaire, les deux principales étant le carbaryl et le propoxur.

Le carbaryl et le propoxur sont des antiparasitaires à large spectre (voir la Figure 3 page suivante) : ils agissent contre les puces, les poux, les tiques, les gales, les myiases dont l'oestrose ovine, et *Dermanyssus gallinae* (Brion, Fontaine 1973; Le Séac'h 1975). Il y a cinquante ans, on les employait en

poudre, bain ou pulvérisation. Le propoxur se présentait également sous forme d'aérosol (Le Séac'h 1975). Plus tard dans les années 1980, on les rencontre aussi dans des sprays ou des colliers antiparasitaires pour les carnivores domestiques (Bitz 1985) et jusque dans les années 2000 où on ne les trouve guère plus que sous forme de poudre, de spray ou de collier à destination des chiens, chats et oiseaux (Fontaine, Cadoré 1995; Jule 2002).



Figure 3 : Publicité pour le Tigal 300 ND (carbaryl) commercialisé par Sofca
Source : revue L'Action Vétérinaire, 1972

Aujourd'hui, le carbaryl ne bénéficie plus d'aucune autorisation de mise sur le marché (AMM) (Anses 2021). De nombreuses poudres antiparasitaires pour animaux de compagnie en vente libre ont vu leur AMM supprimée en 2007 car le carbaryl a été jugé cancérigène (Ministère de la Santé et des Solidarités 2007). Le propoxur est encore disponible mais n'est plus utilisé que sous forme de spray contre les puces chez le chat, dans des circuits non vétérinaires (Anses 2021).

4.4. Le phtalate de diméthyle

Ce composé possède une action répulsive contre les mouches. Il était incorporé dans des préparations destinées aux soins de plaie (Brion, Fontaine 1973). Le phtalate de diméthyle est également un agent plastifiant (CNESST [sans date]). Il n'entre pas dans la composition des antiparasitaires externes actuellement commercialisés en France.

5. Substances antifongiques

Les substances antifongiques utilisées en 1970 sont pléthoriques. La liste rassemble à la fois des antibiotiques, des composés minéraux et des composés organiques.

5.1. La natamycine ou pimaricine

La natamycine est un macrolide antifongique issu de cultures de *Streptomyces natalensis*. Elle est active sur *Candida sp.*, les dermatophytes et *Aspergillus fumigatus*. Elle était disponible en pommade pour soigner la teigne (Pimafucine ND) et en oblets gynécologiques (Brion, Fontaine 1973). Une spécialité sous forme de solution à diluer destinée au traitement topique de la teigne chez le cheval et les bovins (Mycophyt ND) existait sur le marché jusqu'au début des années 2010 (Causse 2011) mais n'est plus commercialisée aujourd'hui (Anses 2021). Elle est également utilisée de nos jours comme conservateur alimentaire sur les fromages (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS) 2009).

5.2. La nystatine

La nystatine est un antibiotique extrait des cultures de *Streptomyces noursei*. Il y a 50 ans, elle était employée en pommade chez le veau pour traiter les candidoses orales, aussi appelées muguet. Elle était également employée dans l'alimentation ou l'eau de boisson pour la prévention et le traitement de la candidose aviaire, avec de bons résultats (Brion, Fontaine 1973; Hache 1966; Cazenave 1975). Il existait également des oblets gynécologiques pour les grands animaux. Aujourd'hui, on ne la rencontre plus qu'en association dans des préparations auriculaires pour traiter des otites à *Malassezia sp.* ou à *Candida sp.* chez le chien et le chat (Heracek 2020).

5.3. La griséofulvine

La griséofulvine est un antibiotique fongistatique produit par *Penicillium griseofulvum*. Elle agit par inhibition de la polymérisation des microtubules intracellulaires des dermatophytes (Davis, Maxwell 2018). Son spectre d'activité est réduit aux dermatophytes. Ce principe actif est d'une grande efficacité pour l'époque et s'administre par voie orale, ce qui révolutionne le traitement des dermatophytoses chez l'animal dès les années 1960 (Jolivet 1967), comme le revendique la publicité de la Figure 4 ci-après. La griséofulvine se présente sous forme de comprimé ou de poudre pour le chien, le chat et le cheval et est toujours utilisée aujourd'hui (Brion, Fontaine 1973; Heracek 2020). Il existe également dans les années 1970 un prémélange à base de mycélium de *Penicillium griseofulvum* destiné à la prévention et au traitement de la teigne chez les bovins pour un coût acceptable en élevage (Batard 1975; Briand 1975).

La tolérance est moins bonne chez le chat (Brion, Fontaine 1973) qui peut présenter comme effets secondaires une leucopénie, une anémie, une augmentation de l'activité des enzymes hépatiques ou une atteinte neurologique (Davis, Maxwell 2018). La griséofulvine a par ailleurs des effets tératogènes et peut provoquer des troubles hépatiques.



Figure 4 : Publicité pour la Dermogine ND (griséofulvine) commercialisée par Roger Bellon
Source : revue Le Point Vétérinaire, 1975

5.4. Les dérivés iodés

Les préparations contenant de l'iode sont utilisées depuis très longtemps comme traitement topique des dermatoses fongiques, en particulier la teigne. La teinture d'iode officinale est employée seule ou dans des préparations en association avec du chloral, et elle entre dans la composition de la glycérine iodée (Brion, Fontaine 1973). Des préparations associant de l'iode et de l'acide salicylique peuvent également être recommandées (Bourdin 1974).

5.5. Le di-chloro-1-2-(chloro-4'-benzène sulfonyl)-1-éthylène (Mysocoïl ND)

Ce composé est un organochloré fongicide utilisé dans le traitement de la teigne et du muguet. Il possède également une action acaricide contre les gales chorioptiques et psoroptiques, et est efficace contre le dernier stade larvaire du varron. On l'appliquait à la brosse ou en pulvérisation (Brion, Fontaine 1973; Bailly, Jousselin 1972). Ce produit n'existe plus de nos jours.

5.6. L'éstisazol ou benzisothiazole

L'éstisazol est un dérivé benzisothiazolique antifongique qui était employé en lotion (Ectimar ND) pour traiter les dermatophytes et les candidoses (Brion, Fontaine 1973; Plempel, Böshagen 1968). Ce produit n'est plus utilisé aujourd'hui.

5.7. L'acide undécylénique

Il s'agit d'un acide gras insaturé fongistatique. Il se présente comme un liquide jaune miscible dans l'alcool ou l'éther. C'était pour l'époque un excellent antifongique topique utilisé sur les dermatophytes et les candidoses. On l'employait en nature ou en poudre, en pommade ou en solution (Brion, Fontaine 1973). L'acide undécylénique n'est plus utilisé en médecine vétérinaire aujourd'hui, mais une spécialité en poudre à usage humain existe encore (vidal.fr).

5.8. Le triacétate de glycérine

Le triacétate de glycérine est un fongistatique topique utilisé en 1970 contre la teigne. On le retrouve dans une spécialité sous forme de crème (Enzactin ND). Une fois appliqué, les estérases de la peau et des dermatophytes l'hydrolysent en glycérol et acide acétique. Cette réaction fait diminuer le pH de la peau et crée un milieu moins favorable au développement des dermatophytes, sans toutefois atteindre un pH trop acide qui serait nocif à la peau (Brion, Fontaine 1973). Ce produit n'est plus utilisé de nos jours.

5.9. Le laurylsulfate de cuprammonium

Il s'agit d'un sel de cuivre (Briand 1975) autrefois utilisé sous forme de poudre ou de gel pour traiter les dermatophytes des grands et petits animaux (Briand 1975; Jolivet 1967; Brion, Fontaine 1973). Il n'est plus employé aujourd'hui.

B. Les molécules apparues entre 1970 et 2020

L'arsenal thérapeutique antiparasitaire d'aujourd'hui est très différent de celui disponible il y a 50 ans. Dans ce paragraphe, nous allons voir les nouvelles classes d'antiparasitaires qui sont apparues en suivant un ordre chronologique.

1. Les insecticides et acaricides

1.1. L'amitraz

L'amitraz est le seul représentant de la famille des formamidines à être utilisé en médecine vétérinaire (Baynes 2018). Il possède une action principalement acaricide. C'est un agoniste des canaux octopaminergiques, l'octopamine étant le principal neurotransmetteur des acariens. Il en résulte une hyperexcitation qui conduit à la paralysie puis à la mort de l'acarien (Langston, Varela-Stokes 2019).

Les débuts de l'utilisation de l'amitraz remontent à la fin des années 1970 (Bussiéras 1979). On l'emploie alors chez les ruminants et le porc contre les gales et les poux, ainsi que chez le chien contre la démodécie (Fontaine, Cadoré 1995). Il s'agit d'ailleurs de la première molécule à donner des résultats très satisfaisants sur la démodécie canine (Bussiéras 1979). L'amitraz s'utilise sous forme de bain, de pulvérisation ou de lotion, et même en collier médicamenteux pour le chien (Fontaine, Cadoré 1995). Il fait partie des rares traitements disponibles contre les acariens parasites des abeilles.

En stimulant les récepteurs alpha-adrénergiques des mammifères, l'amitraz peut provoquer un certain nombre d'effets secondaires tels que sédation, hypotension, hypothermie, vomissements ou hyperglycémie. Son utilisation est contre-indiquée chez le chat, le cheval, le chihuahua, les animaux diabétiques et les femelles gestantes ou en lactation, et doit faire l'objet de précautions particulières chez l'utilisateur, ce qui rend le traitement encore plus fastidieux (Gupta 2018; Baynes 2018).

L' Amitraze a donc plusieurs défauts : il est modérément toxique, présente de nombreuses contre-indications, et a un spectre limité aux acariens. Pour ces raisons, il sera remplacé en grande partie par les pyréthriinoïdes de synthèse à leur sortie sur le marché vétérinaire (Junquera 2021). En 2020, l' amitraze est très peu utilisé. Il ne reste en France qu' une solution pour application cutanée chez le chien avec une indication contre la démodécie, ainsi que des lanières contre la varroase chez les abeilles (Anses 2021; Heracek 2020).

1.2. Les organophosphorés

Après l' abandon progressif des organochlorés, les organophosphorés représentent la première classe d' antiparasitaires jusqu' à la fin des années 1980 (Junquera 2021) et l' arsenal thérapeutique disponible en France continue de s' étoffer après 1970. Dans ce paragraphe, les organophosphorés présentés (dont ceux de la Figure 5 et la Figure 6) ne sont pas de nouveaux composés à proprement parler car ils étaient déjà employés en médecine vétérinaire dans d' autres régions du monde en 1970. La nouveauté réside dans leur emploi sur le territoire français. Par exemple, le malathion était déjà utilisé contre les ectoparasites des carnivores domestiques et des volailles dans les pays anglo-saxons en 1970 (Morel 1963; Jolivet 1967). Il nous semble par ailleurs intéressant de revenir sur certaines molécules déjà présentées dans le chapitre précédent et dont les usages ou les formes galéniques se sont diversifiées depuis 1970. Ces informations sont regroupées dans le Tableau III page suivante.

Des problèmes graves

LA GALE
LES POUX ET MÉLOPHAGES
LES MYIASES CUTANÉES
LA DÉMODÉCIE

Une solution

DIAZADIP

Nouvel organophosphoré à base de Diazinon

- Un seul produit
- Deux excipients pour deux utilisations

DIAZADIP SPRAY PULVERISATION OU FRICTION — Gale, dilution 1 p. 800 — Insectes, dilution 1 p. 1 000	DIAZADIP BAIN BALNEATION DES OVINS — Dilution 1 p. 1 000
--	---

DIAZADIP

- Traitement efficace et rapide
- Très maniable
- Pas toxique aux taux de dilutions indiqués
- Pas de résidus dans la viande et le lait
- Longue rémanence dans la laine
- Pas de contre-indication (à l' exception du chat)

DIAZADIP

- Un produit **WELLCOME**
Spécialiste mondial en médecine vétérinaire

DISTRIBUE PAR:
LICOTAL S.A.
6, rue Picot - 75116 Paris



Figure 5 : Publicité pour le Diazadip ND (dimpylate) commercialisé par Wellcome
Source : revue Le Point Vétérinaire, 1975

**PREVENTION
D' AUTOMNE
DE L' HYPODERMOSE
BOVINE**
(Produit agréé par le ministère de l' agriculture)

TOUS " POUR ON "
PORON® POUR TOUS



ROBERT YOUNG & CO LTD
- GLASGOW -

DISTRIBUTEUR
EXCLUSIF:

**LABORATOIRES
PROLIVALT**
B.P. 20 - 51051 REIMS Cédex

à base de PROLATE
® marque déposée de STAUFFER CHEMICAL

Figure 6 : Publicité pour le Poron ND (phosmet) commercialisée par Prolivalt
Source : revue Le Point Vétérinaire, 1975

Tableau III : Nouveaux usages des organophosphorés ectoparasitocides en médecine vétérinaire entre 1970 et 2020 en France (Franc 1994; Fontaine, Cadoré 1995; Jule 2002)

	MOLÉCULE	INDICATIONS	ESPÈCES	FORMES GALÉNIQUES
NOUVEAUX USAGES	Dichlorvos	Mouches et stomoxes	BV	Plaquette auriculaire
	Fenthion	Puces	CN	Spot-on
	Tétrachlorvinphos	Puces	CN	Collier antiparasitaire
	Trichlorfon	Ectoparasites CV	CV	Pour-on
Gastérophiles		CV	Poudre orale, pâte orale	
Ectoparasites PC		PC	Poudre orale	
NOUVEAUX COMPOSÉS	Chlorpyrifos	Tiques	BV	Pulvérisation
	Cythioate	Puces	CN CT	Solution buvable
	Dimpylate ou diazinon	Ectoparasites, mélophages et gale psoroptique du mouton	Rum PC CV	Pulvérisation, bain
		Puces, tiques	CN CT	Lotion, collier antiparasitaire
	Dioxathion	Tiques, mélophages, poux	Rum	Pulvérisation, bain
	Fénitrothion	Puces, tiques	CN	Aérosol, émulsion, collier antiparasitaire
	Malathion	Gales, tiques	Rum Vol	Bain, pulvérisation, lotion, poudre
	Phosmet	Varron, poux	BV PC	Pour-on
	Phoxime	Myiases, tiques, poux, gale, mélophages, dermanysses	Rum CV PC Vol	Bain, pulvérisation, friction, pour-on
	Propétamphos	Insectes et acariens	Rum CN	Bain, pulvérisation, shampooing, collier antiparasitaire

CN = chien ; CT = chat ; CV = cheval ; BV = bovins ; PC = porcins ; Rum = ruminants ; Vol = volailles

À partir des années 1980, d'autres classes d'antiparasitaires commencent à arriver sur le marché : les pyréthriinoïdes et les endectocides. Avec ces nouveaux principes actifs, le vétérinaire dispose de molécules moins toxiques et plus sûres d'utilisation. Les organophosphorés vont dès lors occuper une place de moins en moins importante sur le marché des antiparasitaires en France. On ne compte aujourd'hui que deux molécules encore commercialisées : le dimpylate, que l'on retrouve dans des colliers médicamenteux pour chiens et chats contre les puces et les tiques, et le phoxime, avec une indication contre *Dermanyssus gallinae* chez les poules pondeuses et contre les poux, mélophages, myiases, tiques et agents de gale chez les bovins, ovins, caprins, porcins et équins (Anses 2021; Heracek 2020).

1.3. Les pyréthrinoïdes

Les pyréthrinoïdes sont des produits de synthèse dérivés des pyréthrines (Richou-Bac, Venant 1985). La grande instabilité des pyréthrines motive la recherche de molécules photostables et dont l'action serait potentialisée. En 1949 sont mis au point des composés de synthèse plus actifs et un peu plus stables, l'alléthrine et la bioalléthrine, ainsi que d'autres dérivés qui constitueront alors les pyréthrinoïdes de première génération. Ces molécules sont néanmoins très peu utilisées et ne font pas partie de l'arsenal classique en thérapeutique vétérinaire à cause de leur coût élevé (Marhic 1973) et de leur stabilité encore insuffisante. Il faudra attendre les années 1970 pour que soient synthétisés les pyréthrinoïdes de seconde génération, plus puissants et photostables, parmi lesquels on compte la perméthrine et la cyperméthrine (en 1973), la deltaméthrine (en 1974) et un analogue, le fenvalérate (en 1973). C'est avec cette génération que l'emploi des pyréthrinoïdes dans le domaine phytosanitaire devient possible et leur usage en médecine vétérinaire se concrétise quelques années après. Les pyréthrinoïdes de synthèse ont en outre l'avantage de présenter une réelle activité acaricide qui n'existe pas chez les pyréthrines naturelles (Fontaine, Cadoré 1995).

Les pyréthrinoïdes gardent le même mode d'action que les pyréthrines : ils ralentissent la fermeture des canaux sodium voltage-dépendants (Gupta 2018). Ils manifestent eux aussi un effet répulsif sur les arthropodes piqueurs et provoquent un effet « knockdown » (Richou-Bac, Venant 1985). Les pyréthrinoïdes sont peu toxiques pour les animaux domestiques, hormis le chat qui y est plus sensible. Cette sensibilité du chat n'est cependant pas pleinement reconnue avant les années 1990 (Delhaye 2008). Les pyréthrinoïdes sont très toxiques pour les poissons et les insectes utiles (Richou-Bac, Venant 1985).

À l'instar de la roténone, les pyréthrinoïdes montrent un regain d'intérêt en médecine vétérinaire à partir des années 1970. Leur faible rémanence dans l'environnement et leur bien meilleure marge thérapeutique sont un avantage face aux organochlorés et aux organophosphorés. De plus, il n'y a pas encore de résistance connue aux pyréthrinoïdes à ce moment-là alors que les résistances aux organochlorés et à certains organophosphorés sont, elles, déjà bien ancrées (Marhic 1973).

De nos jours, les pyréthrinoïdes sont très courants en médecine vétérinaire, aussi bien chez les animaux de compagnie que les animaux de rente. Les molécules possédant une AMM en France sont la perméthrine, la deltaméthrine, la fluméthrine, la cyperméthrine, la tétraméthrine et la bioalléthrine. Les indications sont nombreuses (puces, poux, tiques, gales, moustiques, phlébotomes, mélophages, mouches, myiases) et les moyens d'administration sont très variés : pour-on, pulvérisation, plaquette auriculaire, spot-on, spray, collier médicamenteux, shampooing... Les pyréthrinoïdes sont fréquemment associés à un régulateur de croissance des insectes, à un néonicotinoïde ou au fipronil (Anses 2021; Heracek 2020).

1.4. Les lactones macrocycliques

Les lactones macrocycliques sont une famille de molécules antiparasitaires possédant un spectre d'action très large qui touche à la fois les nématodes et les ectoparasites (Baynes 2018). C'est pourquoi on leur donne aussi le nom d'endectocides. Elles sont issues de la fermentation de champignons du genre *Streptomyces sp.* ou de la transformation de ces produits de fermentation.

Les lactones macrocycliques sont des antiparasitaires très efficaces, dotés d'une action systémique et d'une très longue rémanence. C'est pourquoi cette famille a révolutionné les traitements antiparasitaires chez l'animal et chez l'Homme, à tel point que, depuis son introduction en thérapeutique vétérinaire en 1981, l'ivermectine est devenue la molécule antiparasitaire la plus utilisée au monde chez les animaux de rente et les chevaux (Junquera 2021).

Les lactones macrocycliques se divisent en deux groupes. D'une part, les avermectines comprennent l'ivermectine, l'éprinomectine, la doramectine et la sélamectine, et d'autre part les milbémycines regroupent la moxidectine et la milbémycine oxime. Les avermectines auraient une meilleure activité insecticide que les milbémycines (Baynes 2018). Tous ces composés sont actifs contre les nématodes, mais les ectoparasites sensibles varient d'une molécule à l'autre. Les indications de chaque molécule contre les ectoparasites sont présentées dans le Tableau IV.

Tableau IV : Indications des lactones macrocycliques contre les parasites externes (Fontaine, Cadore 1995; Jule 2002; Anses 2021)

ESPÈCES	MOLÉCULE	INDICATIONS	FORMES GALÉNIQUES
Animaux de rente Bovins Ovins Caprins Porcins	Ivermectine Doramectine Éprinomectine Moxidectine	Poux piqueurs Gales sarcoptique et psoroptique Hypodermose Oestrose ovine Mélophages + si traitement par voie externe : Poux broyeur Gale chorioptique <i>Haematobia irritans</i>	Ruminants : Pour-on Injectable Buvable <i>Bolus intraruminal (abandonné)</i> Porcins : Injectable Prémélange médicamenteux
Équins	Ivermectine Moxidectine	Gastérophilose	Pâte orale Gel oral Comprimés à croquer
Animaux de compagnie Chien, chat	Ivermectine	Gale otodectique (chat)	Gel auriculaire
	Sélamectine	Pucés (œufs, larves et adultes) Gales otodectique et sarcoptique Poux broyeur	Spot-on
	Éprinomectine Moxidectine	Gales otodectique, notoédrique et sarcoptique Poux broyeur <i>Demodex canis</i>	Spot-on
	Milbémycine oxime	<i>Demodex canis</i> Gale sarcoptique <i>Pneumonyssoides caninum</i>	Comprimé

Concernant les animaux de rente, l'éprinomectine est le seul endectocide autorisé chez les femelles en lactation car elle n'engendre pas de résidus dans le lait. Chez les animaux de compagnie, la milbémycine oxime est presque toujours employée pour son action anthelminthique. Il existe toutefois une spécialité en France qui met en avant ses propriétés acaricides, et qui est indiquée chez le chien dans le traitement de la démodécie généralisée à *Demodex canis*, de la gale sarcoptique et de la rhinite à *Pneumonyssoides caninum* (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.

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 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).

Après la mise sur le marché de l'ivermectine en 1981, les autres endectocides sont sorties dans le courant des années 1990 et au début des années 2000. Il existe aujourd'hui de très nombreuses spécialités autorisées en France, dont une bonne partie de génériques : on compte plus d'une cinquantaine d'AMM pour l'ivermectine et la milbémycine oxime, et plus qu'une quarantaine pour la sélamectine et la moxidectine (Anses 2021).

1.5. Les régulateurs de croissance

Les régulateurs de la croissance des insectes, ou IGR (Insect Growth Regulators), sont des substances ovicides et larvicides. Ils ont un mode d'action bien particulier : ils ne tuent pas directement le parasite mais ils perturbent son cycle en interrompant la croissance des formes immatures (Baynes 2018). Ces molécules présentent un intérêt particulier dans la gestion de la pulicose chez les carnivores domestiques et dans la prévention des myiases chez les ovins. Leur entrée sur le marché vétérinaire français s'étale entre le début des années 1990 et les années 2000.

Le lufénuron est un inhibiteur de la synthèse de chitine utilisé contre les puces chez le chien et le chat et agit par voie systémique (Baynes 2018; Junquera 2021). En France, il est disponible en comprimés chez le chien et sous forme buvable ou injectable chez le chat, avec une durée d'action de 6 mois pour cette dernière présentation (Anses 2021). La chitine est un composant essentiel de l'exosquelette des arthropodes, et sa synthèse est nécessaire pour permettre à la larve de muer, même lorsqu'elle est encore dans l'œuf. Si la mue ne peut se dérouler normalement, la larve meurt.

Lorsqu'une puce adulte se nourrit sur un animal traité, elle ingère du lufénuron. Il est ensuite excrété sous forme non métabolisée dans les fèces de la puce, qui sont une source de nourriture pour les larves. Chez la puce femelle, le lufénuron agit aussi en diminuant le taux d'éclosion des œufs, et les œufs qui parviennent à éclosion donnent naissance à des larves qui ne pourront pas se transformer en pupes (Baynes 2018). Il n'est pas efficace sur les tiques car leur exosquelette n'est pas assez riche en chitine : il n'en contient que 3% contre 30 à 60% chez les insectes (Langston, Varela-Stokes 2019).

Le S-méthoprène et le pyriproxifène sont tous les deux des analogues de l'hormone juvénile des insectes. En imitant cette hormone, ils bloquent les insectes dans leur stade immature car le passage au stade adulte est conditionné par une faible concentration en hormone juvénile (Baynes 2018). Le pyriproxifène a une plus grande stabilité dans l'environnement que le S-méthoprène (Langston, Varela-Stokes 2019). On les emploie généralement en association avec une molécule adulticide comme le fipronil, un néonicotinoïde ou un pyrèthrianoïde. Ils sont disponibles en spot-on chez le chien et le chat ou en aérosol pour le traitement de l'habitat (Anses 2021; Heracek 2020). Le pyriproxifène a également existé comme aliment médicamenteux destiné aux chiens atopiques (Vandaële 2007b).

Le dicyclanil et la cyromazine sont deux inhibiteurs de l'hormone juvénile. Leur mécanisme n'est pas connu, mais il semble qu'ils perturbent l'incorporation de la chitine dans la cuticule des insectes et que la mue du stade larvaire 1 au stade larvaire 2 est bloquée (Anses 2021; Junquera 2021). Le dicyclanil est utilisé en pour-on chez les ovins en prévention des myiases à *Lucilia sericata* ou à *Wohlfahrtia magnifica*, avec une action prolongée de 8 à 16 semaines selon la formulation (Anses 2021). La cyromazine est utilisée en élevage pour traiter les fumiers et les lisiers afin d'éliminer les larves de mouches et de moucheron qui s'y développent (Junquera 2021; Heracek 2020).

La marge thérapeutique des IGR est excellente chez les mammifères puisqu'ils agissent sur des cibles qui n'existent que chez les arthropodes. Ils sont cependant très toxiques pour les arthropodes de l'environnement car les IGR sont efficaces à très faible dose (Junquera 2021).

1.6. Les phénylpyrazolés

Les phénylpyrazolés forment une famille de molécules insecticides et acaricides, principalement utilisées contre les puces et les tiques des carnivores domestiques. On compte parmi eux le fipronil et le pyriprole. Ce sont des principes actifs neurotoxiques qui inhibent les canaux chlore GABA-dépendants et glutamate-dépendants des ectoparasites (Baynes 2018). Ils ont beaucoup moins d'affinité pour les canaux chlore GABA-dépendants des mammifères.

Ces substances sont très lipophiles. Lorsqu'ils sont appliqués sur la peau, les phénylpyrazolés diffusent rapidement dans le sébum et sont stockés dans les glandes sébacées et les follicules pileux. Ils sont ensuite progressivement relargués, leur permettant ainsi d'avoir une rémanence de plusieurs semaines (Gupta 2018; Baynes 2018), même en cas de baignade ou de shampooing (Marsella 1999).

Si les phénylpyrazolés sont très bien tolérés chez le chien et le chat, ils sont contre-indiqués chez le lapin chez qui on observe des intoxications potentiellement mortelles. Le fipronil est aussi très toxique pour les poissons et les organismes aquatiques, et les oiseaux se montrent très sensibles à l'un des principaux métabolites du fipronil, le sulfone-fipronil. Chez le chien et le chat, les intoxications sont généralement suite à une ingestion importante du produit, notamment par léchage du produit appliqué sur la peau (Gupta 2018).

Le fipronil est utilisé comme antiparasitaire vétérinaire depuis 1994 en spray et depuis 1996 en spot-on (Vandaële 2007a). Il rencontre un véritable succès et est aujourd'hui le premier antiparasitaire externe utilisé chez le chien et le chat (Junquera 2021). À la fin de l'année 2020, on comptait plus de 240 AMM en France contenant du fipronil, dont une vaste majorité de génériques (Anses 2021). Elles sont commercialisées sous forme de spot-on ou de spray pour application cutanée. Le fipronil y est fréquemment associé à d'autres molécules, en particulier le S-méthoprène pour obtenir une activité ovicide sur les œufs de puces, ou la perméthrine pour étendre son spectre d'action et gagner un effet répulsif.

L'utilisation du pyriprole est plus récente. Le pyriprole n'existe actuellement que dans une seule spécialité dont l'AMM date de 2006, et n'est disponible que chez le chien, en spot-on (Anses 2021).

1.7. Les néonicotinoïdes

Les néonicotinoïdes sont des insecticides stricts utilisés comme antiparasitaires externes chez les animaux de compagnie depuis les années 1990. Leur usage sur les animaux de rente est assez rare à travers le monde et n'est pas possible en France, faute d'AMM disponible (Anses 2021; Junquera 2021).

Comme leur nom l'indique, les néonicotinoïdes sont apparentés à la nicotine. Ce sont des agonistes compétitifs des récepteurs nicotiniques qui empêchent l'acétylcholine de s'y lier. Il en résulte d'abord une phase d'excitation, puis un blocage de la conduction nerveuse (Marsella 1999). L'affinité des néonicotinoïdes est beaucoup plus grande pour les récepteurs nicotiniques des insectes que pour ceux des vertébrés, ce qui permet une bonne marge thérapeutique chez les animaux domestiques (Junquera 2021).

Les molécules utilisées en médecine vétérinaire sont l'imidaclopride, le nitenpyram et le dinotéfurane. Ils sont essentiellement indiqués pour l'élimination des puces. Leur spectre d'action étant restreint aux insectes, ils sont fréquemment associés à d'autres principes actifs pour obtenir une action plus complète (Junquera 2021). Les formes pharmaceutiques sont variées et conditionnent la rémanence du produit.

L'imidaclopride vient étoffer l'arsenal thérapeutique vétérinaire en 1997 (Vandaële 2007a). Il est employé en spot-on chez le chien, le chat et le lapin de compagnie pour une rémanence de 4 semaines (une semaine seulement pour le lapin). Il existe également sous forme de collier médicamenteux chez le chien et le chat, avec une libération lente qui permet une efficacité de 7 à 8 mois (Anses 2021).

Le nitenpyram, apparu en 2002, se présente en comprimé chez le chien et le chat. Il n'est actif que 24 à 48 heures car il est rapidement éliminé par voie urinaire (Baynes 2018).

Enfin, le dinotéfurane, dernier arrivé en 2014, est disponible en spot-on chez le chien et le chat avec une rémanence de 4 semaines. Il est associé au pyriproxifène et à la perméthrine chez le chien, uniquement au pyriproxifène chez le chat (Anses 2021).

Les néonicotinoïdes et en particulier l'imidaclopride font aujourd'hui l'objet d'interdictions d'usage dans le domaine agricole. Ils sont en effet soupçonnés de contribuer au déclin des abeilles et pourraient avoir des répercussions néfastes sur les oiseaux et les organismes aquatiques (Gupta 2018; INERIS 2015).

1.8. La métaflumizone

La métaflumizone appartient à la famille des semicarbazones, inédite en médecine vétérinaire lorsqu'elle est introduite sur le marché en 2007 (Vandaële 2007c). Il s'agit d'un inhibiteur des canaux sodiques. Elle est efficace contre les puces et était disponible en spot-on chez le chat et le chien, en association avec l'amitrazé chez le chien. Sa commercialisation est arrêtée au début des années 2010 à cause d'un possible lien entre l'usage de la métaflumizone et l'augmentation de la prévalence du pemphigus foliacé chez le chien et le chat (Junquera 2021).

1.9. Le spinosad

Le spinosad appartient à la famille des spinosynes. Il s'agit d'un mélange des spinosynes A et D produites par la fermentation de l'actinomycète *Saccharopolyspora spinosa*. C'est une molécule récente introduite sur le marché vétérinaire français en 2011 (Vandaële 2011). Il a un effet neurotoxique en tant qu'agoniste des récepteurs nicotiques en agissant sur des sous-unités différentes par rapport aux autres insecticides, mais son mode d'action reste mal connu (Baynes 2018). Son action est très rapide : la concentration plasmatique en spinosad atteint son maximum en moins de quatre heures après ingestion (Baynes 2018; Vandaële 2011).

Les récepteurs nicotiques des insectes ayant une morphologie différente de ceux des mammifères, le spinosad a beaucoup moins d'affinité pour les récepteurs nicotiques des mammifères, et donc une faible toxicité pour les animaux domestiques (Wolken et al. 2012). Il pourrait être à l'origine d'interactions médicamenteuses chez les animaux porteurs de la mutation ABCB1 car c'est un substrat des pompes P-GP, au même titre que les lactones macrocycliques ou la ciclosporine (Baynes 2018; Wolken et al. 2012). La littérature rapporte des cas de troubles neurologiques après l'administration conjointe d'ivermectine à forte dose et de spinosad chez le chien, bien que toutes les études sur le sujet n'arrivent pas à la même conclusion.

Le spinosad se présente en comprimés à croquer destiné à éliminer les puces chez le chien et le chat (Heracek 2020). Il n'est pas utilisé chez les animaux de rente en Europe, mais il a pu être employé chez le mouton dans quelques pays comme l'Australie ou la Nouvelle-Zélande (Junquera 2021).

1.10. L'indoxacarbe

L'indoxacarbe appartient à la famille des oxadiazines, dont il est le seul représentant à être actuellement utilisé chez l'animal. Il s'agit d'une classe d'insecticides récente, découverte dans les années 1990. Sa transposition en médecine vétérinaire en France date de 2012 (Vandaële 2012).

L'indoxacarbe est un insecticide strict. Il a pour particularité d'être un précurseur : le principe actif appliqué sur l'animal est inactif et doit être ingéré par le parasite avant d'être activé par une enzyme spécifique des insectes (Baynes 2018; Vandaële 2012). Le métabolite actif bloque les canaux sodium voltage-dépendant, ce qui aboutit à une paralysie puis à la mort du parasite.

Cette nécessité de conversion par une enzyme propre aux insectes fait en théorie de l'indoxacarbe un médicament très sûr pour les animaux domestiques et la faune n'appartenant pas à la classe des insectes (Vandaële 2012). Même en cas d'ingestion par l'animal traité, l'activation est beaucoup plus faible et le métabolite actif a moins d'affinité avec les canaux sodium des mammifères qu'avec ceux des insectes (Baynes 2018).

En 2020, l'indoxacarbe est employé en spot-on contre les puces chez le chien et le chat. On le retrouve également en association avec la perméthrine chez le chien (Heracek 2020).

1.11. Les isoxazolines

Introduite pour la première fois en 2014, la famille des isoxazolines est la plus récente sur le marché vétérinaire. Il s'agit de molécules insecticides et acaricides à large spectre (Junquera 2021). On compte aujourd'hui quatre molécules, disponibles pour le moment chez le chien, le chat et désormais la poule : l'afoxolaner (2014), le fluralaner (2014), le sarolaner (2015) et le lotilaner (2017) (Anses 2021).

Les isoxazolines sont des inhibiteurs des canaux chlore glutamate-dépendants et des récepteurs GABA, avec une très grande spécificité pour les récepteurs des arthropodes par rapport aux mammifères (Baynes 2018; Langston, Varela-Stokes 2019). Le site de fixation aux récepteurs GABA est différent des autres molécules connues, ce qui permet d'éviter les résistances croisées. La rémanence du fluralaner est de 12 semaines tandis que celle de l'afoxolaner, du sarolaner et du lotilaner est de 4 à 5 semaines (Junquera 2021).

Dans des conditions normales d'utilisation, les isoxazolines sont plutôt bien tolérées (Langston, Varela-Stokes 2019). Les effets indésirables attendus par les résumé des caractéristiques du produit (RCP) des différentes spécialités correspondent essentiellement à des effets secondaires gastro-intestinaux légers et transitoires, ou des réactions cutanées modérées transitoires dans les présentations en spot-on (Anses 2021). La pharmacovigilance a toutefois fait remonter l'apparition de troubles neurologiques chez le chien et le chat ; il est recommandé de se montrer prudent quant à l'administration d'isoxazolines aux animaux susceptibles de déclencher des crises convulsives (Junquera 2021; Langston, Varela-Stokes 2019; EMA 2017).

Commercialisées en comprimé et en spot-on, les isoxazolines ont des indications initialement limitées aux puces et aux tiques. Mais il s'avère qu'elles présentent aussi une excellente activité acaricide qui permet d'étendre les indications à d'autres parasites, notamment les démodex, les sarcoptes et les otodectes (Anses 2021; Zhou, Hohman, Hsu 2021). Une spécialité détient en outre une indication contre *Dermanyssus gallinae* chez la poule, en solution à distribuer dans l'eau de boisson avec un temps d'attente nul pour les œufs (Anses 2021). Les isoxazolines viennent ainsi étoffer l'arsenal thérapeutique destiné à ces acariens parasites. Ces dernières années, de nouvelles spécialités associant une isoxazoline et un endectocide ont été autorisées, formant ainsi une nouvelle génération d'antiparasitaires à très large spectre.

2. Les antifongiques

2.1. Les azolés

Les azolés forment la famille d'antifongiques la plus importante aujourd'hui en médecine vétérinaire (Langston, Varela-Stokes 2019). Ces composés sont utilisés depuis la fin des années 1970 (Michel 1981). Ils se répartissent en deux groupes : les imidazolés (kétoconazole, énilconazole, parconazole, miconazole, clotrimazole) et les triazolés (itraconazole, posaconazole) (Anses 2021; Davis, Maxwell 2018).

Ils inhibent la synthèse de l'ergostérol en se fixant sur le fer ferrique du cytochrome P450, ce qui rend la paroi cellulaire du champignon inhabituellement perméable. L'action obtenue est essentiellement fongistatique aux doses employées. Les azolés peuvent aussi se fixer sur le cytochrome P450 des animaux. Cette interaction a deux conséquences. D'une part, les enzymes responsables de la production du cortisol et des hormones sexuelles sont elles aussi inhibées car elles dépendent du cytochrome P450. D'autre part, cela engendre des interactions médicamenteuses avec des médicaments normalement métabolisés grâce au cytochrome P450, ainsi qu'avec les molécules substrats des protéines P-GP qui sont elles aussi inhibées par les azolés. Ainsi, les azolés peuvent se révéler plus ou moins toxiques selon leur affinité pour se fixer sur le cytochrome P450 des mammifères par rapport à celui du champignon. En l'occurrence, les triazolés sont mieux tolérés car ils montrent une plus grande affinité pour le champignon par rapport aux imidazolés (Davis, Maxwell 2018).

Le spectre des azolés est large. Ils sont efficaces contre les principaux champignons d'intérêt médical, dont les dermatophytes, *Candida sp.*, *Malassezia sp.*, *Aspergillus sp.*, et bien d'autres (Fontaine, Cadoré 1995; Davis, Maxwell 2018). Ils peuvent être employés par voie externe en solution pour application cutanée (énilconazole, miconazole) ou en suspension auriculaire (clotrimazole, posaconazole, miconazole), et par voie orale en comprimé (kétoconazole, itraconazole) ou en prémélange médicamenteux (parconazole) (Fontaine, Cadoré 1995; Heracek 2020). Des formes injectables, des pommades, des sprays et des oblets gynécologiques ont existé (Fontaine, Cadoré 1995).

2.2. La terbinafine

Utilisée depuis les années 1990, la terbinafine est un fongicide appartenant à la famille des allylamines. Elle bloque la synthèse de l'ergostérol en inhibant l'enzyme squalène époxydase, ce qui entraîne la rupture de la membrane cellulaire puis la mort de la cellule. Elle agit sur les teignes à *Trichophyton sp.* et *Microsporum sp.*, sur *Candida sp.* et *Malassezia sp.*, ainsi que de nombreux autres champignons parasites (Davis, Maxwell 2018). On ne la trouve actuellement en France que dans des préparations auriculaires contre les otites fongiques (Anses 2021).

2.3. La vaccination contre la teigne bovine à *Trichophyton verrucosum*

La teigne à *Trichophyton verrucosum* est très fréquente chez les veaux. Elle est à l'origine de lésions de la peau qui dévalorisent le cuir (Michel 1981; Vandaële 2005). Lorsqu'un bovin est atteint, il développe par la suite une immunité qui le rend très peu réceptif à une réinfection. Ce constat a motivé la recherche de vaccins dès les années 1960. Les premiers résultats sont insatisfaisants. Dans les années 1970, un vaccin efficace contenant une souche de *Trichophyton verrucosum* est mis au point en U.R.S.S. (Michel 1981). En France, le premier vaccin autorisé contre *Trichophyton verrucosum* est autorisé en 2005 (Vandaële 2005). Ce vaccin peut être employé à titre préventif ou curatif.

Ce type de vaccin est toujours largement utilisé de nos jours. Il revêt une importance d'ordre économique car il permet de mieux valoriser les peaux de la filière veaux. En 2020, l'arrêt de production du vaccin originel nécessite la mise en place d'autorisations temporaires d'utilisations pour importer des vaccins similaires et soutenir la filière (Vandaële 2021).

C. Les formes galéniques des antiparasitaires externes

Les formes galéniques que peuvent prendre les antiparasitaires externes sont très nombreuses. Elles varient notamment selon l'espèce cible, la voie d'administration, le parasite visé, ou même le mode d'élevage. Chaque forme présente des avantages et des inconvénients qu'il convient de prendre en compte pour choisir le médicament le plus adapté à la situation considérée.

1. Administration par voie externe

La voie externe a été pendant longtemps la seule voie disponible pour débarrasser les animaux de leurs ectoparasites. Les formes galéniques qui appartiennent à cette catégorie sont de loin les plus nombreuses et les plus diversifiées.

1.1. La baignation

Cette méthode de traitement est l'une des plus anciennes puisqu'elle était déjà employée au début du XX^{ème} siècle (Morel 1963). Utilisée principalement pour le bétail, la baignation consiste à immerger totalement les animaux dans une émulsion insecticide-acaricide, tête comprise.

En France métropolitaine, le bain est surtout réservé aux ovins. Il pouvait être pratiqué chez les bovins avant les années 1970, mais il a été progressivement abandonné lorsque d'autres moyens de traitement moins contraignants sont apparus, comme le traitement par pulvérisation (Brion, Fontaine 1973). Le bain a aussi fait partie de l'arsenal thérapeutique chez les chiens et les chats, mais il n'est plus réellement d'actualité aujourd'hui (Junquera 2021).

1.1.1. Installations

La baignation nécessite des installations conséquentes et onéreuses, fixes ou mobiles, mais d'organisation toujours similaire (Morel 1963; Junquera 2021). Elles comprennent un parc d'attente, un couloir d'arrivée où les animaux se présentent en file indienne, une baignoire équipée d'un plongeoir et d'une rampe de sortie, et un parc d'égouttage. Le plongeoir correspond à une pente fortement inclinée et glissante d'où les animaux tombent dans l'eau. La baignoire doit être suffisamment profonde pour que les animaux n'aient pas pied, ce qui permet de les obliger à immerger la tête. Pour une action optimale de l'antiparasitaire, le temps d'immersion de chaque animal doit être supérieur à 30 secondes ou 1 minute selon les auteurs (Autef, Girard 1987; Franc 1988; Losson 2015) et la tête doit être immergée une à deux fois en repoussant l'animal à l'aide d'une perche.

Les baignoires sont variées. Elles peuvent être en forme de couloir ou circulaires. Il existe des installations mobiles allant de la baignoire montée sur remorque au simple bac à placer dans une tranchée creusée dans le sol (Morel 1963). D'autres méthodes de bain ont été conçues, notamment le bain en cage qui est encore employé aujourd'hui en Australie : les animaux montent par petits groupes dans une cage qui est ensuite plongée dans le bain insecticide (Endrejat 1967; Australian Wool Innovation [sans date]).

Les grandes installations fixes ne sont rentables que pour les troupeaux à très grands effectifs à cause du coût de construction, du volume d'eau nécessaire (de 2 500 à 10 000 litres) et des quantités d'antiparasitaires à employer. À l'inverse, les baignoires circulaires et les baignoires mobiles sont plus abordables et plus économes en eau (de 600 à 4 000 litres) et peuvent donc être utilisées pour de plus petits effectifs (Morel 1963; Autef, Girard 1987; Franc 1988).

1.1.2. Intérêts et inconvénients

L'immersion de l'animal présente l'avantage de traiter absolument toute la surface du corps, même les zones plus difficilement accessibles comme les replis de peau, le conduit auditif externe ou la face interne des cuisses (Franc 1988; Junquera 2021). Le bain est aussi le moyen le plus sûr de saturer la toison des ovins en insecticide (Franc 1988). Ces avantages sont néanmoins tributaires d'une réalisation rigoureusement bien menée.

Le bain est indiqué dans le traitement des parasites qui effectuent tout ou partie de leur cycle sur leur hôte comme les tiques, les poux ou les agents de gale, car ils seront directement immergés dans l'antiparasitaire avec leur hôte (Junquera 2021). Le bain était en 1970 le meilleur moyen de lutte, sinon le seul, contre la gale psoroptique du mouton (Endrejat 1967). C'est encore de nos jours l'une des rares options thérapeutiques pour cette maladie, les injections et pour-on de lactones macrocycliques étant les seules autres alternatives (Losson 2015). En revanche, la faible rémanence des principes actifs utilisés sous cette forme ne permet pas une protection satisfaisante contre les parasites volants tels que les mouches ou les culicoïdes (Junquera 2021).

Cependant, le bain est une méthode de traitement fastidieuse. Il nécessite une main d'œuvre nombreuse et bien préparée : il faut au moins trois manipulateurs pour réguler le flux des animaux, pour immerger les têtes lorsque nécessaire, et pour contrôler le temps de passage de chaque animal dans le bain (Morel 1963; Autef, Girard 1987).

Le succès thérapeutique repose par ailleurs sur la bonne maîtrise de la concentration du bain en principe actif. Chaque animal retient plusieurs litres de liquide dans le pelage ou la toison, ce qui fait diminuer le volume du bain après chaque passage. La concentration du bain diminue progressivement elle aussi, car les principes actifs utilisés sont lipophiles et ont une plus grande affinité pour le suint de la laine que pour l'eau. Il est donc nécessaire de réajuster régulièrement la quantité d'eau et d'insecticide avec une concentration de recharge adaptée, supérieure à la concentration initiale du bain (Autef, Girard 1987; Junquera 2021). L'éleveur doit en outre veiller à la propreté des animaux et les laver au jet d'eau avant le bain si nécessaire, car la boue et les excréments altèrent la qualité de l'insecticide (Brion, Fontaine 1973; Losson 2015). Un pédiluve peut aussi être intégré au parcours de bain à cet effet (Morel 1963; Junquera 2021).

Le stress causé aux animaux lors du plongeon ou de l'immersion forcée n'est pas à négliger non plus. Le bain est d'ailleurs déconseillé pour les femelles gestantes et pour les très jeunes animaux (Autef, Girard 1987; Junquera 2021). Des blessures et des ingestions accidentelles d'insecticide peuvent survenir au moment du plongeon (Morel 1963).

Enfin, lorsque tous les animaux ont été traités, le bain laisse un très grand volume d'eau usée qu'il faut pouvoir stocker en vue de son élimination selon les règles en vigueur. Il est nécessaire d'éviter toute contamination de l'environnement car les antiparasitaires classiquement utilisés en bains (dont

font partie les organophosphorés et les pyréthriinoïdes) sont polluants et toxiques pour les organismes aquatiques (Franc 1988; Gupta 2018).

1.1.3. Principes actifs employés

En 1970, les bains étaient préparés avec des organochlorés (D.D.T., H.C.H., toxaphène) ou des organophosphorés (coumaphos, chlorfenvinphos) vendus sous forme de concentré émulsionnable ou de poudre mouillable (Bailly, Jousselin 1972; Brion, Fontaine 1973). Les vieux principes actifs tels que l'acide arsénieux, le crésyl ou les sulfures alcalins étaient encore parfois utilisés chez le mouton contre la gale psoroptique, mais les insecticides plus modernes étaient privilégiés pour leur plus faible toxicité et leur meilleure efficacité (Brion, Fontaine 1973). D'autres spécialités à base de fenvalérate, d'amitrazé ou de dimpylate font plus tard leur apparition sur le marché (Fontaine, Cadoré 1995).

La balnéation est moins fréquente de nos jours et l'arsenal thérapeutique associé s'est nettement réduit. D'après le Dictionnaire des médicaments vétérinaires de 2020, il n'existe à ce jour plus que deux spécialités commercialisées, l'une à base de phoxime et l'autre à base de deltaméthrine (Heracek 2020).

1.1.4. Chez le chien et le chat

La balnéation se pratique aussi chez le chien et le chat. Il s'agit là encore d'une méthode plutôt ancienne qui n'est presque plus utilisée de nos jours avec l'avènement des spot-on, sprays et autres comprimés antiparasitaires. L'animal est entièrement mouillé avec la préparation antiparasitaire par immersion dans une bassine ou à l'aide d'une éponge. L'application de la préparation peut être complétée par une friction du produit sur l'animal en cas de gale ou de démodécie (Franc 1994; Junquera 2021; Chauffeton 1980).

Il existait déjà dans les années 1970 des spécialités à base d'organophosphorés (en particulier chlorfenvinphos, coumaphos et fenchlorphos) ou de lindane indiqués chez le chien et parfois le chat (Bailly, Jousselin 1972; Brion, Fontaine 1973). La plupart de ces spécialités étaient avant tout destinées aux animaux de rente et n'existaient pas toujours dans un conditionnement adapté aux animaux de compagnie. Plus tard, l'arrivée de nouvelles molécules sur le marché a permis l'emploi de dimpylate, de fenvalérate ou encore d'amitrazé (Jule 2002; Franc 1994). Il ne subsiste aujourd'hui plus qu'une spécialité à base d'amitrazé employée chez le chien contre la démodécie (Heracek 2020).

1.2. La douche

Employée surtout chez les ovins, la douche consiste à mouiller l'animal avec une préparation insecticide sans l'immerger. Les premiers systèmes de douche remontent aux années 1950-1960 (Endrejat 1967). Il s'agit le plus souvent d'une cabine fermée cylindrique dans laquelle un petit lot d'ovins est aspergé par le haut, et parfois par le bas selon les modèles, avec une solution insecticide délivrée à basse pression (Autef, Girard 1987; Collet 1992). Le choix de la douche est plutôt adapté pour les troupeaux de faible effectif.

La douche requiert une main-d'œuvre moins nombreuse que pour le bain, avec un minimum de deux manipulateurs (Endrejat 1967; Autef, Girard 1987). Les manipulations sont également moins

stressantes pour les animaux, ce qui permet de traiter les femelles dans leur dernier mois de gestation avec beaucoup moins de risque d'avortement. La solution antiparasitaire excédentaire peut être drainée et réutilisée pour les animaux suivants ou pulvérisée sur les murs des bâtiments d'élevage à la fin du chantier (Autef, Girard 1987; Franc 1988; Collet 1992). Enfin, les volumes d'eau et d'insecticide nécessaires sont plus faibles que pour le bain, mais ils restent assez conséquents avec un total de 30 à 50 litres de préparation par animal (Franc 1988; Mage 1993).

La douche en cabine impose un rythme de passage plus lent que pour le bain car chaque lot est douché pendant 3 à 4 minutes (Autef, Girard 1987; Franc 1988). La ligne du ventre et la face interne des cuisses sont peu exposés à la solution antiparasitaire, ce qui peut entraîner des échecs thérapeutiques. Pour l'éviter, les animaux ne doivent pas être trop nombreux ni trop serrés afin d'améliorer leur imprégnation en antiparasitaire (Mage 1993).

Les familles de molécules utilisées pour la douche sont les mêmes que pour la balnéation : les organochlorés (lindane), les organophosphorés (coumaphos, dimpylate, phoxime...) et les pyréthriinoïdes (deltaméthrine, fenvalérate) (Bourdeau 1997). Les spécialités encore disponibles en 2020 sont les mêmes que pour le traitement par balnéation.

1.3. La pulvérisation

La pulvérisation est pratiquée chez tous les animaux de rente (Junquera 2021). Chez les porcins, les traitements antiparasitaires par voie orale ou parentérale sont cependant préférés pour des raisons de contention (Fontaine, Cadoré 1995). Chez les bovins, la pulvérisation a peu à peu remplacé la balnéation à partir des années 1960, surtout dans les petits cheptels (Brion, Fontaine 1973), mais elle est désormais moins fréquemment réalisée au profit des pour-on et des injectables, en raison de leur simplicité d'application (Junquera 2021).

1.3.1. Méthode d'administration

La solution antiparasitaire peut être pulvérisée directement sur les animaux ou sur les locaux et équipements d'élevage. Chez les volailles, ce sont principalement les locaux qui sont traités par pulvérisation pour atteindre les refuges des parasites tels que *Dermanyssus gallinae*, *Argas reflexus* ou *Cimex lectularius* (Junquera 2021).

Dans la plupart des cas, le traitement est effectué manuellement avec un pulvérisateur individuel portatif ou un pulvérisateur de plus grande capacité monté sur remorque. Il peut s'agir du même matériel que les pulvérisateurs utilisés pour les cultures agricoles (Bourdeau 1997). Il existe également des couloirs de pulvérisation qui correspondent à une série de cadres munis de buses orientées dans toutes les directions. Le traitement est jugé satisfaisant si les animaux qui empruntent le couloir en ressortent trempés (Morel 1963; Bourdeau 1997).

1.3.2. Avantages et inconvénients de la pulvérisation

Cette méthode ne nécessite que quelques litres d'eau par animal, le matériel est peu coûteux et le traitement engendre peu de stress chez les animaux (Morel 1963; Franc 1988). Les ovins traités doivent être tondus peu de temps avant le traitement pour faciliter la pénétration de l'antiparasitaire

dans la toison. Dans le cas contraire, il existe un risque d'échec thérapeutique et de sélection de résistances car la concentration reçue est alors plus faible que prévu (Franc 1988).

Lorsqu'elle est effectuée par un manipulateur, la pulvérisation est un mode de traitement plutôt lent. Elle ne convient que pour traiter un petit troupeau ou pour cibler plus spécifiquement des zones à risque ou difficile d'accès comme la zone périnéale pour les myiases ovines (Franc 1988). Elle est rarement effectuée rigoureusement, ce qui résulte en un traitement imparfait des animaux (Junquera 2021). Le manipulateur est par ailleurs davantage exposé à l'antiparasitaire que lors de la baignation ou de la douche à cause du brouillard qui se forme (Franc 1988).

1.3.3. Cas particulier de la pulvérisation haute pression chez les ovins

La pulvérisation haute pression n'est employée que sur les ovins et s'utilise selon deux modalités : en couloir d'aspersion, méthode aussi appelée douche à haute pression (« jetting race » en anglais), ou avec une lance de pulvérisation (« jetting wand »). Ces techniques viennent de Nouvelle-Zélande et d'Australie.

Les couloirs d'aspersion sont munis de buses qui projettent la solution antiparasitaire à haute pression sous différents angles, ce qui facilite l'imprégnation de la toison par la préparation antiparasitaire (Diependaele 2006; Rehby 2008). Les animaux traversent le couloir les uns après les autres et le passage d'un animal déclenche le jet sur les modèles automatisés. Cette méthode de traitement permet de lutter efficacement contre les tiques, les myiases et les culicoïdes (Rehby 2008). Un tel couloir est facile à utiliser car il est mobile et peu encombrant : il peut être positionné à la sortie d'un couloir de contention, en bâtiment ou en pâture, et nécessite peu de main-d'œuvre. La cadence de traitement est élevée et varie entre 250 et 500 ovins par heure selon les sources. Il est également économe en eau et nécessite 1,5 à 1,8 litres de solution antiparasitaire par animal.

Les lances de pulvérisation à haute pression utilisées en France ont été conçues en Australie pour lutter contre les myiases et les poux chez les ovins à longue toison (Levot, Casburn 2016). De tels dispositifs existent depuis les années 1960 (Jacob 1969). Il s'agit de lances en forme de T ou de crosse équipées de plusieurs buses qui projettent l'antiparasitaire sous haute pression, de façon perpendiculaire à la surface de la toison (voir la Figure 7 ci-dessous). La solution antiparasitaire parvient ainsi directement au contact de la peau. L'aspersion de la ligne du dos sature la toison en liquide qui ruisselle ensuite vers les flancs (Collet 1992; Levot, Casburn 2016). Un passage sur la face postérieure des cuisses permet de compléter la protection contre les myiases.



Figure 7 : Lances de pulvérisation de type « dutjet wand » (à gauche) et « sickle wand » (à droite)
Source : G. LEVOT, New South Wales Department of Primary Industries

1.3.1. Principes actifs employés

Les molécules utilisées en pulvérisations chez les animaux de rente sont semblables à celles de la balnéation et de la douche. On retrouve notamment les organochlorés dont le lindane, puis les organophosphorés (dimpylate, malathion, phoxime, propétamphos), le pyrèthre et les pyréthriinoïdes (deltaméthrine, fenvalérate), la roténone, et l'amitrazé (Brion, Fontaine 1973; Mage 1993; Bourdeau 1997). Les antifongiques sont également concernés puisque l'énilconazole peut être administré en pulvérisation pour traiter les dermatophytes des bovins et des équidés (Fontaine, Cadoré 1995).

1.4. Le poudrage

Le poudrage consiste en l'application d'une poudre insecticide concentrée dans le pelage ou le plumage des animaux. C'est une méthode ancienne employée à la fois chez les animaux de rente et les animaux de compagnie, mais elle est très peu utilisée de nos jours, voire abandonnée chez les ruminants (Brion, Fontaine 1973; Taylor 2001; Junquera 2021).

L'utilisation de principes actifs en poudre peut prendre d'autres formes qui seront détaillées plus loin dans le paragraphe I.C.5. (page 72) sur les dispositifs d'auto-traitement.

Chez les animaux de production, le poudrage présente un avantage principal sur la balnéation, la douche et la pulvérisation. Les animaux restent secs, ce qui permet de les traiter en hiver sans risque de refroidissement des animaux (Morel 1963; Franc 1988). Cette particularité explique leur popularité jusque dans les années 1980 (Junquera 2021). La poudre est appliquée manuellement jusque dans la fin des années 1960 (Mozier 1969). Par la suite, l'usage de poudres agricoles permet de traiter un grand nombre d'animaux en peu de temps (Franc 1988). Cette application mécanisée est cependant moins efficace car la poudre pénètre mal dans le pelage. Elle est également responsable de la formation d'un nuage de poudre désagréable pour les animaux (Morel 1963) et pouvant être responsable de lésions pulmonaires par inhalation chez les animaux et les manipulateurs (Junquera 2021). Le poudrage des ovins nécessite de tondre les animaux très peu de temps avant application, sans quoi l'épaisseur de la toison empêchera la poudre d'entrer au contact de la peau et des parasites (Franc 1988).

Chez les animaux de compagnie, les antiparasitaires en poudre sont peu coûteux et faciles à appliquer tant que l'animal a les poils courts (Archinard 1999; Curtis 1999; Witchev-Lakshmanan 1999; Junquera 2021). Mais leur utilisation est source de contamination pour l'environnement et pour les propriétaires car la poudre peut tomber au sol ou rester sur les mains après un contact avec l'animal (Witchev-Lakshmanan 1999).

Les principaux points faibles des antiparasitaires en poudre sont leur faible rémanence de quelques jours et leur dosage difficile. Ils nécessitent donc des applications fréquentes et leur efficacité est aléatoire (Franc 1988; Junquera 2021). Chez le chien, le traitement doit être réalisé jusqu'à 2 fois par semaine (Archinard 1999).

Les molécules utilisées en poudre appartiennent aux vieilles familles d'antiparasitaires. On compte parmi elles les organochlorés (D.D.T., lindane), les carbamates (carbaryl, propoxur), les pyréthrinés et pyréthriinoïdes de synthèse, la roténone, et les organophosphorés (bromophos, coumaphos, crotoxyphos, tétrachlorvinphos, diazinon) (Brion, Fontaine 1973; Bitz 1985; Fontaine, Cadoré 1995). Les principes actifs sont mélangés à des excipients eux aussi en poudre, comme le talc, le kaolin, la

bentonite ou le carbonate de chaux (Brion, Fontaine 1973; Lemuet 1976). Les poudres à base de pyrèthre et de derris étaient fabriquées à partir de plantes desséchées (Brion, Fontaine 1973).

Les poudres ont également servi à la désinsectisation des locaux d'élevage et le milieu de vie des animaux. On utilisait entre autres de la poudre de fenchlorphos contre le pou rouge dans les poulaillers (Morel 1963; Fontaine, Cadoré 1995) ou encore du chlordane dans les litières et niches pour chien (Morel 1963).

En 2020, les seules spécialités vétérinaires en poudre commercialisées sont à base de tétraméthrine ou de pyréthrinés et sont à destination des chiens, chats, NAC et volailles (Heracek 2020; Anses 2021). Elles sont le plus souvent vendues en animalerie ou en grande surface (Junquera 2021).

1.5. Les sprays et aérosols

Les sprays et aérosols antiparasitaires sont principalement destinés aux animaux de compagnie et rarement utilisés chez les animaux de rente. Ils se présentent sous la forme d'un flacon-pompe ou d'une bombe aérosol dont le conditionnement est adapté pour le traitement de quelques animaux (Daures 1994). Ces produits sont peu coûteux et, chez le chien et le chat, ils se révèlent d'une efficacité correcte tant qu'ils sont associés à un traitement de l'environnement (Curtis 1999; Taylor 2001).

Les parasites ciblés sont différents selon les espèces. Chez les carnivores domestiques, les sprays et aérosols sont utilisés contre les puces, les tiques et les poux et sont appliqués soit directement sur l'animal, soit dans l'environnement (Curtis 1999; Jule 2002). Chez les chevaux, ils sont fréquemment utilisés pour obtenir un effet répulsif sur les insectes volants (Taylor 2001). Chez les ruminants, les aérosols peuvent servir de traitement d'appoint pour protéger les plaies contre les mouches ou pour cibler les zones préférentielles de fixation des tiques (Franc 1988).

L'antiparasitaire doit être appliqué à rebrousse-poil pour bien imprégner la peau et le pelage (Morizot 1979; Jule 2002). La pulvérisation peut s'avérer compliquée chez le chat ou les animaux craintifs car le spray émet un bruit fort et soudain (Grant 1984).

Les produits antiparasitaires en aérosol existaient déjà dans les années 1970 et sont plus anciens que les sprays (Morizot 1979; Curtis 1999; Taylor 2001). Les aérosols pulvérisent la solution antiparasitaire grâce à un gaz propulseur (Daures 1994). Ces spécialités contiennent principalement des organophosphorés ou des pyréthrinoïdes. Elles ont l'inconvénient d'avoir une rémanence faible et une marge thérapeutique réduite (Curtis 1999). Il est par ailleurs difficile de quantifier la dose d'antiparasitaire administrée car la pulvérisation se fait en continu tant que le manipulateur maintient la tête de l'aérosol enfoncée (Jule 2002).

Parmi les aérosols, certains dispositifs appelés « diffuseurs » ou « foggers » sont dédiés au traitement de l'environnement. À la différence des aérosols classiques, la libération de l'antiparasitaire se fait automatiquement après activation du fogger. Cela permet de traiter une pièce ou un local en l'absence de l'utilisateur (Jule 2002).

Les sprays en flacon-pompe pulvérisent l'antiparasitaire sans l'aide d'un gaz propulseur ; c'est le fait d'actionner la gâchette qui fait mécaniquement sortir l'antiparasitaire (Daures 1994). Dans les années 1980 et 1990, l'inquiétude grandissante au sujet des effets délétères des gaz propulseurs des aérosols sur la couche d'ozone a poussé les laboratoires et les consommateurs vers cette nouvelle

forme galénique (Daures 1994; Curtis 1999). C'est à la même période que sont produits les premiers sprays à base de fipronil, toute nouvelle molécule sur le marché des antiparasitaires pour animaux de compagnie. Grâce aux nouvelles molécules mises sur le marché, ces sprays bénéficient d'une meilleure tolérance et d'une meilleure rémanence (Curtis 1999). Le dosage est également plus précis car chaque pression sur la gâchette délivre une quantité donnée de liquide. Il suffit donc de compter le nombre de pressions pour atteindre la dose voulue (Archinard 1999; Jule 2002).

La pulvérisation a connu une baisse d'intérêt lorsque les spot-on se sont démocratisés chez le chien et le chat (Taylor 2001). Aujourd'hui, les sprays restent malgré tout fréquents en animalerie ou en grande surface (Junquera 2021). D'après Junquera, la vente de ces produits par les circuits non vétérinaires est rarement accompagnée des conseils d'utilisation adéquats, ce qui conduit à une mauvaise réalisation du traitement et participe à l'image d'un produit peu efficace.

Là encore, les vieilles classes d'antiparasitaires sont représentées avec le lindane, les organophosphorés (malathion, dichlorvos, bromophos, fénitrothion), les carbamates (carbaryl et propoxur), les pyréthriinoïdes (perméthrine, fenvalérate), ainsi que le benzoate de benzyle (Morizot 1979; Grant 1984; Bitz 1985; Franc 1988; Daures 1994; Taylor 2001; Heracek 2020). Mais d'autres molécules plus récentes entrent aussi dans la composition des sprays, avec en première ligne le fipronil et les inhibiteurs de croissance (méthoprène et pyriproxifène en particulier, notamment pour le traitement de l'habitat). Dans la liste figurent aussi des synergistes comme le pipéronyl butoxyde en association avec les pyréthriinoïdes, ou des insectifuges comme le D.E.E.T. (Daures 1994; Heracek 2020). Depuis quelques années, il existe des sprays à base de diméthicone pour traiter l'environnement (Jones, Brunton, Burgess 2014).

Des extraits végétaux et huiles essentielles diverses entrent dans la composition de nombreux sprays répulsifs : pyrèthre et géranjol principalement, mais aussi lavandin, margosa, ou encore eucalyptus (Heracek 2020). Ces sprays sont considérés comme des produits non médicamenteux.

1.6. Les pour-on et spot-on

Les antiparasitaires en pour-on et en spot-on se présentent sous la forme d'un liquide à répandre sur le dos de l'animal. Ils se caractérisent par un faible volume et une haute concentration en principe actif. Le pour-on s'applique le long de la ligne du dos de l'animal, du garrot jusqu'à la base de la queue, tandis que le spot-on est plus concentré, de plus faible volume, et s'applique sur une zone plus restreinte limitée à un ou plusieurs points (Junquera 2021).

Deux types d'effets peuvent être recherchés selon leur formulation. Ils peuvent avoir un effet systémique, ce qui signifie que le principe actif traverse la barrière cutanée et est ensuite distribué par la circulation sanguine (Taylor 2001). Le produit contiendra généralement un ou plusieurs excipients favorisant l'absorption cutanée, appartenant à la famille des huiles hydrocarbonées, alcools, glycols, éthers ou amides (Magnusson, Walters, Roberts 2001). Les pour-on et les spot-on peuvent également exercer un effet de surface : le principe actif diffuse dans le sébum et se répartit ainsi sur l'ensemble de la peau. Le principe actif agit alors par contact avec le parasite (Taylor 2001; Junquera 2021). La répartition n'est cependant pas totalement homogène car il se forme un gradient de concentration depuis la zone d'application (Bourdeau 1997; Jule 2002; Junquera 2021). Enfin, certaines spécialités présentent les deux effets à la fois (Jule 2002).

Le pour-on est principalement utilisé chez les ruminants et le porc tandis que le spot-on se rencontre majoritairement chez les petits animaux de compagnie, où il est souvent désigné sous le nom de « pipette ». Les spot-on existent chez les animaux de rente mais restent rares (Junquera 2021). De même, les pour-on sont rares chez les carnivores domestiques et prennent généralement l'appellation de « line-on » : l'aspect en « pipette » est identique au spot-on, mais le contenu doit être appliqué sur la ligne dorsale, de la base du cou à la base de la queue (Archinard 1999; Jule 2002).

En comparaison avec des méthodes d'applications plus anciennes comme le bain ou la pulvérisation, le pour-on et le spot-on ont connu un franc succès et se sont démocratisés grâce à leur facilité d'utilisation et à la précision de la dose administrée (Taylor 2001; Junquera 2021).

1.6.1. La formulation pour-on

L'appellation « pour-on » n'est pas fixée dans les documents et la littérature francophone jusqu'à la fin des années 1980 ; elle est parfois remplacée par d'autres termes comme « arrosage » (Brion, Fontaine 1973), « versage » (Hassaine-Daouadji 1970) ou « épandage » (Fontaine, Cadore 1995).

La première apparition de la méthode pour-on date de la fin des années 1950 : il s'agit alors de l'utilisation percutanée d'un volume restreint d'aldrine dans le but de contrôler des infestations de poux dans des exploitations de volailles et d'ovins (Magnusson, Walters, Roberts 2001).

Dans les années 1970 en France, les pour-on contiennent des organophosphorés et sont dotés d'un effet systémique. Ils sont utilisés essentiellement dans la lutte contre l'hypodermose à l'occasion des traitements préventifs d'automne (Brion, Fontaine 1973; Magat 1977). Ces derniers sont réalisés dans les régions où la prévalence du varron est forte et visent à détruire les larves en migration avant qu'elles ne lèsent la peau et ne déprécient le cuir (Hassaine-Daouadji 1970; Magat 1977). Seules certaines spécialités sont agréées pour ce traitement d'automne, dont quelques exemples sont mentionnés dans le Tableau V ci-dessous.

Certains pour-on revendiquent par ailleurs une activité simultanée sur d'autres parasites internes, notamment les strongles digestifs et pulmonaires, les ascaris et les trichures, ainsi que certains parasites externes comme les tiques, les agents de gale et les poux (voir la Figure 8 page suivante). Le coût des pour-on représente néanmoins un frein à une large utilisation, raison pour laquelle ils étaient plutôt réservés aux jeunes bovins de moins de 2 ans, chez qui la prévalence de l'hypodermose est plus élevée (Magat 1977).

Tableau V : Exemples de spécialités en pour-on agréées pour le traitement préventif d'automne de l'hypodermose dans les années 1970 (Brion, Fontaine 1973)

PRINCIPES ACTIFS	NOMS DÉPOSÉS
Trichlorfon	Dermofon ND (Prolivalt), Varlute ND (Institut Mérieux), Nécrovar ND (Thersa)
Fenthion	Tiguvon ND (Sarbach/Bayer)
Bromophos	Tizicron ND (Sovetal)
13072 RP	Sisvar ND (Roger Bellon)

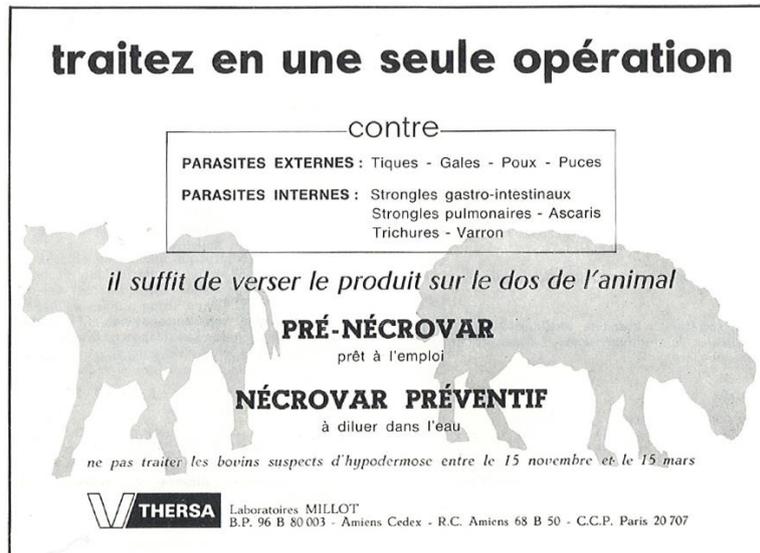


Figure 8 : Publicité pour le pour-on Nécrovar ND (trichlorfon) commercialisé par Thersa
 Source : revue Le Point Vétérinaire, 1974

Ce n'est que par la suite que les pour-on connaissent un véritable essor avec l'élargissement de cette galénique aux pyréthrinoïdes dans les années 1980, qui sont alors les premiers pour-on à effet de surface (Magnusson, Walters, Roberts 2001), et aux endectocides à partir des années 1990 (Mage 1993; Bourdeau 1997). En particulier, c'est la meilleure rémanence de ces nouvelles spécialités (Bourdeau 1997) et la possibilité de traiter à la fois les parasites internes et externes avec les endectocides qui font leur succès par rapport aux pour-on d'organophosphorés. Enfin, une autre famille pharmacologique est disponible en pour-on chez les ovins uniquement, il s'agit des inhibiteurs de croissance des insectes (Lonsdale, Schmid, Junquera 2000).

Le Tableau VI ci-dessous dresse une liste des principaux principes actifs ayant été employés en pour-on ainsi que ceux actuellement commercialisés en France. Notons que les pour-on à effet systémique ne se limitent pas aux organophosphorés et aux endectocides et peuvent aussi contenir des principes actifs anthelminthiques, par exemple le lévamisole.

Tableau VI : Principes actifs étant ou ayant été utilisés en pour-on contre les parasites externes et l'hypodermose (Brion, Fontaine 1973; Fontaine, Cadoré 1995; Bourdeau 1997; Heracek 2020)

FAMILLES	PRINCIPES ACTIFS	DÉCENNIE DU PREMIER POUR-ON	POUR-ON ACTUELLEMENT COMMERCIALISÉS EN FRANCE
Organophosphorés	Bromophos, Crufomate, Fenthion, Phosmet, Trichlorfon, Phoxime	Fin 1950-1960	Phoxime
Pyréthrinoïdes	Deltaméthrine, Cyperméthrine, Fluméthrine, Permethrine	1980	Deltaméthrine, Cyperméthrine, Fluméthrine
Lactones macrocycliques	Ivermectine, Abamectine, Moxidectine, Doramectine, Éprinomectine	Fin 1980-1990	Ivermectine, Moxidectine, Doramectine, Éprinomectine
Inhibiteurs de croissance	Dicyclanil	2000	Dicyclanil

Les premiers pour-on s'administraient avec un simple gobelet doseur (Hassaine-Daouadji 1970; Nickel 1971), directement à la main ou au bout d'une perche comme le montrent les photos de la Figure 9.



Figure 9 : Administration d'un pour-on pour bovin à l'aide d'un gobelet doseur
Sources : W.E. Nickel (à gauche) et B. Hassaine-Daouadji (à droite)

L'intérêt suscité par les pour-on a motivé le développement de moyens d'application plus sophistiqués pour une utilisation plus rapide (Mozier 1969). De nos jours, les petits conditionnements se présentent sous la forme de bidons doseurs. Ils sont munis d'un flacon doseur intégré qui permet de ne verser qu'une quantité prédéfinie de produit en retournant le bidon. Pour les plus gros conditionnements, il existe des pistolets doseurs qui se raccordent au bidon et qui permettent également de délivrer une quantité précise de produit (Junquera 2021). Le flacon doseur et le pistolet doseur sont représentés dans la Figure 10 ci-dessous. Pour se démarquer de leurs concurrents, les laboratoires peuvent proposer d'autres innovations autour de l'ergonomie de leur gamme pour-on. Citons par exemple le sac à dos produit par Virbac en 2013, destiné à transporter les grands conditionnements de pour-on de manière plus confortable pendant le traitement du troupeau (Vandaële 2013).



Figure 10 : Pistolet doseur (à gauche) et flacon doseur (à droite) de la gamme Virbamec ND (ivermectine) commercialisée par Virbac. Source : <https://www.lepointveterinaire.fr/>

Les pour-on sont appréciés pour leur facilité et leur rapidité d'utilisation : les préparations sont prêtes à l'emploi et l'application se fait en quelques secondes avec une dose précise, sans stress pour les animaux, et avec une contention minimale (Franc 1988; Bourdeau 1997). C'est donc une méthode beaucoup moins fastidieuse que le bain, la douche ou la pulvérisation, avec un plus faible risque de contact direct du manipulateur avec le produit antiparasitaire qui, rappelons-le, est très concentré (Junquera 2021).

Le gradient de concentration en principe actif chez les pour-on à effet de surface constitue l'un des principaux inconvénients du pour-on. Les concentrations les plus faibles aux zones éloignées du site d'application peuvent ne pas être suffisantes pour protéger l'animal contre les parasites (Junquera 2021). L'autre inconvénient majeur découle des comportements de léchage autocentré ou altruiste chez les bovins. Puisque les pour-on à effet systémique peuvent être absorbés par voie transcutanée et par voie orale, le léchage augmente nettement la variabilité individuelle d'absorption du principe actif et est à l'origine de contaminations croisées. Cela se révèle problématique du point de vue des résidus, en particulier lorsque des animaux non traités sont mélangés avec des animaux traités (Mercadier 2006; Rostang 2018). Enfin, le coût des pour-on à l'achat est plus élevé que pour les spécialités pour bain ou pour pulvérisation. Il reste cependant à pondérer avec l'absence d'investissement matériel, d'entretien des installations ou d'utilisation d'eau (Collet 1992; Junquera 2021).

1.6.2. La formulation spot-on

La méthode spot-on existe depuis les années 1970 et a été initialement mise au point pour les bovins, dans un souci d'améliorer la technique pour-on et de simplifier encore plus la lutte contre les poux en Australie (Neuhauser 1974). Pour les animaux de rente, les moyens d'application sont identiques aux pour-on, seul le volume administré est plus faible (Junquera 2021).

Il faudra attendre le milieu des années 1980 pour voir apparaître les spot-on pour animaux de compagnie, qui sont initialement la transposition de spécialités spot-on existantes chez les bovins. Le premier spot-on commercialisé chez le chien est autorisé aux Etats-Unis par la Food and Drug Administration en 1985 et contient du fenthion (Arther, Cox 1985). Ce nouveau produit se présente sous la forme d'un tube unidosé de posologie adaptée au chien et se décline en quatre catégories de poids. Son utilisation est plus facile et plus sécurisée que les spot-on de fenthion pour bovins qui étaient parfois employés hors AMM contre les puces du chien. Peu de temps après, le laboratoire Bayer sort son propre spot-on de fenthion à destination des chiens, qui porte alors le même nom que la spécialité équivalente utilisée pour le traitement de l'hypodermose chez les bovins, le Tiguvon ND (Fontaine, Cadoré 1995; Bell 1997; Jule 2002).

Outre le fenthion, les spot-on les plus anciens contiennent aussi de la perméthrine (Franc 1994; Fontaine, Cadoré 1995). Dès la deuxième moitié des années 1990, les spot-on sont largement mis sur le devant de la scène avec la mise sur le marché de nouvelles familles pharmacologiques : le fipronil et l'imidaclopride (Curtis 1999; Marsella 1999), le pyriproxyfène (Jacobs et al. 1996; Marsella 1999) et la sélamectine (Taylor 2001; Jule 2002) sont tous des principes actifs inédits et dédiés aux carnivores domestiques sortis en spot-on dans un intervalle de 5 ans.

Depuis, l'arsenal thérapeutique disponible en spot-on chez le chien et le chat continue de s'enrichir à plusieurs titres. Comme le montre le Tableau VII, il intègre des principes actifs déjà utilisés

auparavant sous d'autres formes galéniques tels que l'amitraze, ou de nouveaux principes actifs appartenant à des familles déjà connues (phénylpyrazolés, néonicotinoïdes), voire à de nouvelles familles (semicarbazones, oxadiazines, isoxazolines). Il faut ajouter à cela les associations de molécules qui permettent d'obtenir des effets synergiques et d'élargir le spectre d'action, y compris en ce qui concerne les parasites internes : fipronil et IGR (Chamard 2016), fipronil et perméthrine (Vandaële 2015), fipronil et IGR avec endectocide et praziquantel (Vandaële 2014a), isoxazoline et endectocide (Halfon 2019a)... Tous les principes actifs mentionnés dans le Tableau VII sont encore disponibles en spot-on en 2020, à l'exception du fenthion, de la métaflumizone et de l'amitraze (Heracek 2020).

Tableau VII : Dates d'introduction en France des différents principes actifs antiparasitaires externes contenus dans les spot-on pour chien et chat (Anses 2021; Vandaële 2007b; 2007a; 2012; 2014a; 1994; 2014b; Igoho 2016)

ANNÉE	PRINCIPE ACTIF	NOM DÉPOSÉ
1985	Fenthion (Organophosphorés)	Tiguvon ND
1994	Perméthrine (Pyréthroïdes)	Pulvex spot ND
1996	Fipronil (Phénylpyrazolés)	Frontline ND spot-on
1997	Imidaclopride (Néonicotinoïdes)	Advantage ND
1998	Pyriproxifène (IGR)	Duowin ND contact
1999	Sélamectine (Endectocides)	Stronghold ND
2003	Moxidectine (Endectocides)	Advocate ND
	Méthoprène (IGR)	Frontline combo ND
2007	Pyriprole (Phénylpyrazolés)	Prac-Tic ND
	Métaflumizone (Semicarbazones)	Promeris ND
	Amitraze (Formamidines)	Promeris duo ND
2012	Indoxacarbe (Oxadiazines)	Activyl ND
2014	Dinotéfurane (Néonicotinoïdes)	Vectra 3D ND
	Éprinomectine (Endectocides)	Broadline ND
2016	Fluralaner (Isoxazolines)	Bravecto ND spot-on
2021	Esafoxolaner (Isoxazolines)	Nexgard combo ND

On observe par ailleurs une certaine diversité dans les applicateurs des spot-on (voir la Figure 11 page suivante). Les premiers spot-on comme le Pulvex Spot ND ou le Frontline ND se présentent sous la forme de tubes ou d'ampoules en plastique souple dont il faut casser ou couper l'embout avant de verser le contenu sur la peau de l'animal. D'autres applicateurs minimisent le risque de contact entre le produit et le manipulateur en intégrant un bouchon vissable (comme l'Advantage ND) ou un joint à percer en écrasant deux disques (comme les spot-on de la gamme Vectra ND). Pour finir, d'autres applicateurs ont une forme originale qui s'apparente à une seringue, comme c'est le cas du Broadline ND.

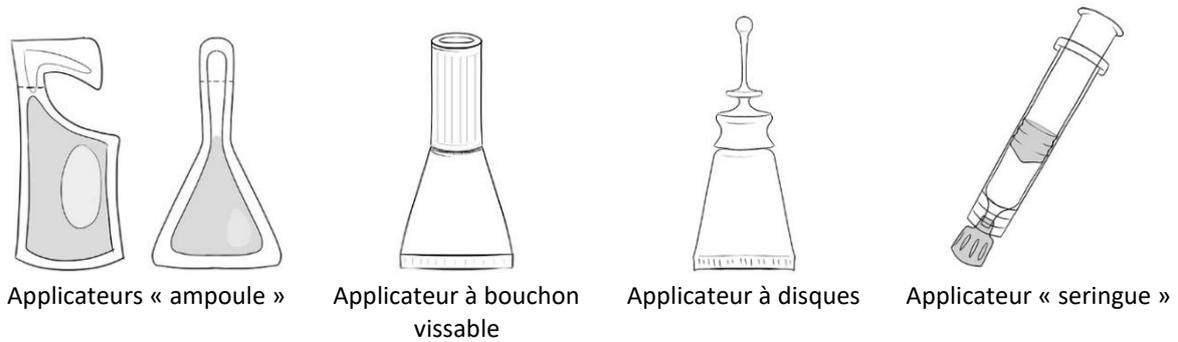


Figure 11 : Exemples de différents types d'applicateurs de spot-on chez les animaux de compagnie.
Source : Coralie BAUPIN

1.7. Formes topiques diverses

Les antiparasitaires à usage externe prennent encore de nombreuses autres formes galéniques différentes, en particulier chez les animaux de compagnie. Parmi elles, on peut citer les lotions, les crèmes, les huiles ou encore les pommades, ainsi que les mousses et les shampooings (Brion, Fontaine 1973; Junquera 2021; Curtis 1999; 1998). On ne rencontre presque jamais ces produits chez les grands animaux, sauf éventuellement lorsque l'application se fait sur une zone restreinte. Chez ces espèces, on utilise plutôt des produits adaptés au pansement des plaies, pour les protéger des mouches (Brion, Fontaine 1973; Junquera 2021).

1.7.1. Lotions, crèmes, huiles et pommades antiparasitaires

Il y a 50 ans, ces formes pouvaient renfermer du benzoate de benzyle, du lindane, des sulfures alcalins, des organophosphorés, de l'huile de chaulmoogra ou de cade, et des antifongiques divers (Brion, Fontaine 1973). Plus tard, on y trouve des pyréthrinoïdes, des carbamates et du miconazole (Curtis 1998).

Aujourd'hui, ces formes galéniques pour application cutanée ne sont plus employées dans les circuits vétérinaires, à l'exception des pommades auriculaires et de quelques shampooings (Heracek 2020). Elles sont en effet peu adaptées pour traiter des zones étendues à cause de l'écran constitué par le pelage des animaux (Curtis 1999), et d'autres antiparasitaires sous des formes plus pratiques d'utilisation sont aujourd'hui disponibles. Ne persistent chez les vétérinaires que des shampooings antifongiques au miconazole, indiqués dans le traitement des dermatites à *Malassezia pachydermatis* ou comme traitement d'appoint contre la teigne à *Microsporum canis*, et des shampooings insecticides à la perméthrine ou à la tétraméthrine (Anses 2021; Heracek 2020).

Ces produits sont néanmoins encore d'actualité dans les supermarchés ou les animaleries où ils sont vendus sans ordonnance. Dans l'opinion publique, ils sont généralement considérés comme des traitements « doux » mais peu efficaces, souvent à cause d'une utilisation incorrecte (Junquera 2021).

1.7.2. Les préparations auriculaires

Les pommades auriculaires, les gels auriculaires et les suspensions pour instillation auriculaires sont des formes propres au traitement des otites des animaux de compagnie. Dans notre cas, il s'agit des otites parasitaires et fongiques. En 1970, on utilisait du lindane, du benzoate de benzyle ou de la glycérine iodée en instillation dans l'oreille (Brion, Fontaine 1973; Jolivet 1967). Actuellement, les antifongiques qui entrent dans leur composition sont la terbinafine, la nystatine et les azolés, en particulier le miconazole, le posaconazole et le clotrimazole. Les acaricides sont la perméthrine, l'ivermectine et le crotamiton. Les acaricides sont généralement employés seuls. Les autres spécialités associent presque toujours un antifongique, un antibiotique et un anti-inflammatoire ; certaines peuvent contenir en plus un acaricide, ce qui leur permet de traiter à la fois les otites bactériennes, les otites parasitaires et les otites fongiques (Anses 2021).

1.7.3. Les feutres et bâtonnets applicateurs

Ces présentations peu fréquentes sont destinées selon les cas au traitement des puces ou des tiques. À notre connaissance, elles ne sont plus disponibles en France en 2020.

Le « feutre anti-tiques » se présente sous la forme d'un gros feutre dont la mèche est imprégnée d'un pyréthrianoïde, comme sur la Figure 12. Il s'utilise en appliquant la mèche pendant 5 à 15 secondes directement sur le corps de la tique, qui meurt une à deux heures plus tard (Chaboud 1995; Beugnet 2004).

Les bâtonnets ou « sticks » correspondent à un bâtonnet de pâte solide, semblable à de la cire, contenant un insecticide efficace sur les puces comme le propoxur. Il s'utilise à la manière d'un baume à lèvres, en le frottant sur la peau de l'animal tout autour du cou et sur la ligne du ventre (Duffy, Coleman 1972; Franc 1994). Bien qu'une rémanence de quatre semaines est revendiquée, il est conseillé de renouveler l'application toutes les semaines (Duffy, Coleman 1972).



Figure 12 : Feutre anti-tique (perméthrine) de la marque Béaphar.
Source : <https://www.polytrans.fr/>

2. Administration par voie orale

L'utilisation d'antiparasitaires externes par voie orale a été rendue possible par la découverte de principes actifs à effet systémique. Selon l'espèce cible, ils se présentent sous forme solide, semi-solide ou liquide. Ils peuvent aussi être formulés dans un aliment médicamenteux ou en solution à administrer dans l'eau de boisson. Depuis dix ans, la voie orale gagne de plus en plus de terrain chez le chien et le chat.

2.1. Les comprimés et poudres orales

Les comprimés et les poudres orales correspondent aux principales formes solides administrées par voie orale. On les rencontre chez le chien et le chat pour le traitement des puces, éventuellement des poux, des tiques et d'autres acariens. Ils contiennent parfois un anthelminthique associé. Chez le cheval, des comprimés vermifuges à base d'endectocides permettant de traiter les gastrophiles ont existé dans les années 2000 et 2010 mais ne sont plus commercialisés en France de nos jours (Junquera 2021; Heracek 2020; Vandaële 2008b). En ce qui concerne le traitement des dermatophytes, la griséofulvine est disponible en comprimé ou en poudre orale chez le chien, le chat et le cheval, et comprimés de kétoconazole existent chez le chien (Heracek 2020; Brion, Fontaine 1973; Fontaine, Cadoré 1995).

Le « comprimé anti-puces » prend une grande place dans l'arsenal thérapeutique depuis les années 2010 seulement, mais son concept n'est pas récent. Dès 1970, il existe des comprimés à base de fenchlorphos, un organophosphoré (Brion, Fontaine 1973). Bien qu'ils soient aussi employés contre les puces, ces comprimés revendiquaient avant tout une indication contre la démodécie canine et la gale sarcoptique, mais son efficacité s'est révélée incertaine contre ces acariens (Pierson 1969; Jacot 1973). La rémanence est faible et nécessite de renouveler l'administration plusieurs fois par semaine (Grant 1984). Il s'agit donc d'un antiparasitaire curatif, et non préventif.

À partir des années 1990-2000, deux autres principes actifs sont disponibles en comprimé : le lufénuron, qui permet le contrôle des populations de puces pendant 1 mois chez le chien, et le nitempyram, qui exerce une activité adulticide sur les puces pendant 24 à 48 heures. Il faudra attendre les années 2010 pour que les comprimés se démocratisent chez le chien puis chez le chat avec la sortie du spinosad et des isoxazolines (Chamard 2018; Vandaële 2011).

Par rapport au spot-on, le premier avantage de l'antiparasitaire externe en comprimé chez le chien et le chat est d'obtenir une concentration identique sur l'ensemble du corps de l'animal, sans risque d'altération de l'efficacité par la baignade (Chamard 2018). Mais les comprimés ne sont pas toujours faciles à administrer, d'autant plus pour les propriétaires s'ils ne sont pas habitués à réaliser ce geste, et les cacher dans de la nourriture ne suffit pas toujours (Thombre 2004). C'est pourquoi les comprimés antiparasitaires récents sont formulés de façon à être plus appétent pour augmenter la probabilité que l'animal le prenne spontanément. Une première possibilité consiste à intégrer des arômes appétents spécifiques à chaque espèce, comme par exemple la vanille chez le chat (Chamard 2018) ou le poulet chez le chien (Vandaële 2009). Une autre possibilité est de mélanger le principe actif à une pâte appétente, le tout étant ensuite extrudé pour obtenir un produit fini similaire à une friandise (Thombre 2004; Vandaële 2009). Ce comprimé à croquer, ou « chewy », n'a plus l'aspect classique d'un comprimé résultant de la compression d'une poudre et ressemble davantage à une

croquette comme le montre la Figure 13. Ce nouveau type de comprimé constitue une véritable avancée car la grande majorité des chiens le mange spontanément (Vandaële 2009).



Figure 13 : Comprimés à croquer de la gamme Bravecto ND (fluralaner) commercialisée par MSD
Source : <https://www.pharmacy4pets.fr/>

2.2. Les gels et pâtes orales

Les gels et les pâtes orales sont des galéniques semi-solides spécialement développées pour les chevaux. Elles sont essentiellement destinées au traitement des helminthes, mais les spécialités contenant des endectocides (ivermectine ou moxidectine) sont aussi indiquées dans le traitement de la gastérophilose. Elles se présentent sous la forme de seringue graduée prête à l'emploi, le nombre de graduations à administrer devant être adapté en fonction du poids de l'animal (voir la Figure 14). Ces seringues ne permettent de traiter qu'un ou quelques animaux à la fois, et elles se révèlent beaucoup plus onéreuses que les traitements équivalents disponibles pour les bovins (Junquera 2021).



Figure 14 : Seringue de pâte orale Iverpraz ND (ivermectine et praziquantel) commercialisée par Audevard. Source : <https://www2.depecheveterinaire.com/>

2.3. Les suspensions et solutions buvables

Les formes buvables sont disponibles chez le chat et les ovins. Elles sont peu employées pour le traitement des parasites externes. Concernant le chat, l'intérêt de la forme buvable est de pouvoir la mélanger à la nourriture pour traiter des animaux difficilement manipulables, ce qui constitue l'argument de vente de la Figure 15 ci-après. Les spécialités concernées contiennent du cythioate (qui

n'est plus commercialisé aujourd'hui), du lufénuron ou de l'itraconazole (Jule 2002; Franc 1994; Heracek 2020). Chez les ovins, les formes buvables disponibles se limitent au traitement de l'oestrose ovine (Heracek 2020; Anses 2021). En 1970, on employait du coumaphos (Bailly, Jousselin 1972). De nos jours, il s'agit du closantel et de l'ivermectine (Anses 2021; Heracek 2020).



Figure 15 : Publicité pour la solution buvable Vectocyt ND (cythioate) commercialisée par Sanofi.
Source : revue L'Action vétérinaire, 1993

2.4. Aliments médicamenteux et solutions à mélanger à l'eau de boisson

Les aliments médicamenteux et les solutions à mélanger à l'eau de boisson sont les formes les plus fréquemment rencontrées dans les élevages intensifs de porcs et de volailles (Junquera 2021). Elles permettent en effet de traiter tous les animaux d'un groupe donné de façon simultanée sans devoir les manipuler, et ce quelle que soit la taille du groupe. Mais ces formes ne se limitent pas aux filières porcine et avicole, elles peuvent être appliquées à tous les animaux domestiques. Ces formes galéniques concernent les antiparasitaires externes et les antifongiques.

En 1970, la nystatine est utilisée dans l'eau de boisson en élevage avicole contre la candidose. Chez les ruminants, on utilise des aliments médicamenteux contenant de la griséofulvine ou du mycélium de *Penicillium griseofulvum*, le champignon dont elle est issue, pour traiter les dermatophytes (Brion, Fontaine 1973; Briand 1975). Ces spécialités sont aujourd'hui interdites, faute d'études sur les résidus permettant d'établir une limite maximale de résidus ou LMR (Commission

européenne [sans date]). Du fenthion pouvait aussi être administré dans l'eau de boisson des bovins pour prévenir l'hypodermose (Cox, Allen, Mullee 1967). Plus tard, des aliments médicamenteux à base de trichlorfon (Fontaine, Cadoré 1995) ou d'ivermectine (Anses 2021) ont été autorisés chez le porc contre les poux et la gale sarcoptique.

On pourra mentionner qu'un aliment médicamenteux contenant du pyriproxifène à destination des chiens atteints de dermatite atopique a été commercialisé dans les années 2000 par le laboratoire Virbac (Vandaële 2007b).

Aujourd'hui, le parconazole en prémélange médicamenteux remplace la nystatine pour le traitement de la candidose chez la pintade (Anses 2021). Depuis 2017, le fluralaner est disponible chez la poule pondeuse en solution à mélanger à l'eau de boisson et constitue une option supplémentaire pour lutter contre *Dermanyssus gallinae* (Halfon 2017a). Ces deux principes actifs sont les seuls à être commercialisés en 2020 dans cette catégorie d'antiparasitaires (Heracek 2020).

3. Administration par voie parentérale

Cette catégorie correspond aux injectables et concerne principalement les ruminants et les porcins. C'est l'une des galéniques les plus utilisées aujourd'hui pour traiter les animaux de rente à la fois contre les parasites internes et externes (Junquera 2021). Comme pour la voie orale, cette voie fait appel à des principes actifs à effet systémique.

Par le passé, le lindane ou le diméthoate (un organophosphoré) ont pu être employés en injection sous-cutanée dans le traitement de l'hypodermose (Junquera 2021; Fontaine, Cadoré 1995; Brion, Fontaine 1973).

Depuis les années 1980, le closantel est disponible en injectable et, comme pour sa forme buvable, il est indiqué en cas d'hypodermose ou d'oestrose ovine (Anses 2021). Apparues à la même période, les lactones macrocycliques sont les principales molécules utilisées par voie parentérale contre les ectoparasites des ruminants et du porc. On emploie l'ivermectine, la doramectine, la moxidectine et l'éprinomectine sous forme injectable chez les ruminants, mais seulement l'ivermectine et la doramectine chez le porc. Elles sont indiquées dans le traitement des poux, de la gale sarcoptique, de l'hypodermose et de l'oestrose ovine. Il est important de noter que les indications des lactones macrocycliques injectables sont différentes de la voie pour-on : l'activité par voie parentérale est insuffisante pour espérer éliminer les chorioptes ou les poux broyeurs, tandis que l'efficacité est bien meilleure en pour-on sur ces parasites (Bourdeau 1997; Taylor 2001).

On remarquera que l'ivermectine injectable n'existe plus aujourd'hui chez les chevaux, contrairement aux ruminants. Il s'avère que, au moment de sa mise sur le marché, son administration chez le cheval engendrait des cas de clostridiose au site d'injection ainsi que divers effets indésirables absents chez les ruminants (Junquera 2021), ce qui a motivé la suppression de l'AMM.

Chez le chat, le lufénuron est disponible en injectable contre les puces depuis les années 1990. Cette spécialité n'a pas été commercialisée chez le chien en raison de réactions histaminiques majeures à l'un des excipients (Jule 2002).

Les injectables partagent certains avantages avec les pour-on : ils sont faciles d'utilisation et ne requièrent pas d'investissement matériel. Mais à l'inverse des pour-on, leur administration peut

s'affranchir de la météo car l'eau ne risquera pas d'altérer l'efficacité du traitement, et les comportements de léchage n'auront aucune incidence sur l'absorption, tout comme les contaminations croisées par léchage altruiste seront évitées (Junquera 2021). En revanche, on observe une mauvaise tolérance au point d'injection associée à un risque de résidus trop élevés localement (Bourdeau 1997; Junquera 2021).

Même si nous ne détaillons ici que les effets sur les insectes et les acariens, il ne faut pas oublier l'action anthelminthique des lactones macrocycliques et du closantel. Puisque ce sont à ce jour les seuls antiparasitaires externes injectables disponibles chez les animaux de rente, cela signifie qu'il est impossible d'avoir recours à la voie parentérale si l'on souhaite traiter exclusivement les ectoparasites. Le choix de la forme injectable devra donc être réfléchi et devra prendre en compte le schéma de gestion des parasites internes dans l'élevage.

4. Dispositifs à relargage lent

Les antiparasitaires considérés dans ce paragraphe ont une particularité : ce sont des supports physiques qui jouent le rôle d'un réservoir de principe actif. Ils le délivrent progressivement sur une longue période, permettant de ce fait une protection prolongée de l'animal porteur.

4.1. Les colliers antiparasitaires

Comme son nom l'indique, le collier antiparasitaire est un dispositif en forme de collier qui libère progressivement un principe actif sur une durée de quelques semaines à plusieurs mois. Cette forme galénique n'existe que chez le chien et le chat et vise à traiter et prévenir les infestations par les ectoparasites exclusivement. Il s'agit en particulier des puces, mais d'autres peuvent être visés selon la composition : tiques, poux, mouches, moustiques ou encore phlébotomes (Junquera 2021; Witchey-Lakshmanan 1999).

Le tout premier collier antiparasitaire est produit à la fin des années 1960 par la compagnie Shell (voir la Figure 16 page suivante). C'est un collier en polychlorure de vinyle (PVC) qui fonctionne en dégageant du dichlorvos sous sa forme gazeuse (Brion, Fontaine 1973; Witchey-Lakshmanan 1999). Il utilise exactement la même technologie que les plaquettes anti-mouches à usage domestique de l'époque, dont la commercialisation avait débuté peu de temps avant le lancement des colliers (Morizot 1979). Depuis, la technologie des colliers antiparasitaires a changé et différents types de colliers ont été développés.

4.1.1. Les colliers imprégnés

Les colliers de cette catégorie sont constitués d'une matrice de polymère plastique imprégnée de principe actif. Historiquement, il s'agit du tout premier type de collier antiparasitaire et la quasi-totalité des colliers disponibles de nos jours sont encore conçus selon ce modèle (Witchey-Lakshmanan 1999). La matrice est le plus souvent réalisée en PVC. D'autres polymères peuvent être utilisés, comme le polyuréthane qui est plus résistant à l'eau. Le principe actif est directement additionné à cette matrice lorsqu'elle est à l'état de poudre, puis ils sont mélangés à chaud. Le mélange obtenu est ensuite extrudé ou modelé en forme de collier.

PUBLICIS CH BA

fini
les puces
et les tiques

grâce à
Shellgard*
AVEC VAPORISATION
**collier insecticide
pour chiens**

Distribué
auprès des Vétérinaires
par les Sociétés COGLA
et U.V.A.

C'est un produit shell santé animale.

Figure 16 : Publicité pour le collier Shellgard ND (dichlorvos) produit par Shell santé animale.
Source : revue L'Animal de Compagnie, 1970

L'une des principales difficultés techniques concerne la migration du principe actif vers la surface du collier afin qu'il exerce son action antiparasitaire. Les premiers modèles conçus ne pouvaient contenir que des principes actifs liquides très volatils comme le dichlorvos. Ces premiers colliers fonctionnaient donc par évaporation du principe actif, et l'ensemble de l'animal n'était traité que si la ventilation de l'environnement et les mouvements de l'animal permettaient une répartition des vapeurs insecticides au niveau du corps entier (Lemuet 1976).

Les premiers colliers sont peu stables et le dichlorvos commence à s'évaporer dès le conditionnement dans l'emballage. Ainsi, lors de la pose du collier, l'animal porteur reçoit initialement une dose d'antiparasitaire supérieure à la concentration attendue. Ce surdosage peut jouer le rôle d'une dose de charge et permettre d'obtenir un effet rapide sur les parasites, mais il peut également être délétère pour l'animal qui porte le collier (en particulier les chats) ou pour le manipulateur (Lemuet 1976; Witchey-Lakshmanan 1999). Cette libération précoce a aussi pour conséquence de diminuer le temps de vie du collier, initialement estimé à deux mois. La technologie est donc améliorée pour corriger ce défaut quelques années plus tard (Witchey-Lakshmanan 1999).

Dans le courant des années 1970, la conception des colliers évolue pour permettre l'utilisation de principes actifs sous forme solide ou liquide. Le principe actif se disperse alors dans le pelage sous forme de poudre ou de liquide qui se mélange au sébum et qui migre sur l'ensemble de la peau (Franc 1994; Witchey-Lakshmanan 1999; Morizot 1979). Le collier se comporte donc comme un distributeur de poudre ou comme un spot-on, selon les cas. Puisque le principe actif reste dans le pelage au lieu de s'évaporer, il en résulte une plus grande efficacité et une durée de protection plus longue. Au fil des années, d'autres améliorations plus secondaires sont apportées, comme la diminution de l'odeur chimique dégagée par les colliers ou la mise en place de dispositifs anti-étranglement (Witchey-Lakshmanan 1999).

Dès sa mise sur le marché, ce type de collier est largement adopté par les propriétaires de chiens et de chats pour sa simplicité d'utilisation et sa très grande durée d'action pour l'époque. Les colliers deviennent l'un des produits antiparasitaires les plus utilisés chez l'animal de compagnie jusqu'à ce qu'ils soient détrônés par les spot-on, qui bénéficient d'une efficacité et d'une innocuité plus grandes grâce aux nouvelles molécules (Morizot 1979; Gorman 2016). Encore aujourd'hui, ils restent assez populaires et ont même obtenu un regain d'intérêt depuis la sortie de colliers contenant des molécules plus récentes qui restent actives pendant 6 à 8 mois, pour un coût inférieur à celui des spot-on.

Leur durée d'efficacité approximative est néanmoins un inconvénient à ne pas négliger car il est difficile pour le propriétaire de savoir quand le collier doit être changé, d'autant plus que la pluie et les baignades peuvent épuiser plus rapidement le stock de principe actif (Witchey-Lakshmanan 1999). Les colliers peuvent aussi être à l'origine de dermatites de contact plus ou moins prononcées chez l'animal (Lemuet 1976; Anses 2021).

Aujourd'hui, les colliers commercialisés en France contiennent soit du dimpylate, soit de la deltaméthrine, soit une association de fluméthrine et d'imidaclopride (Heracek 2020). Les anciens colliers ont pu contenir des organophosphorés (dichlorvos ou tétrachlorvinphos), des carbamates (propoxur ou carbaryl), ou même de l'amitrazé (Fontaine, Cadoré 1995; Franc 1994; Witchey-Lakshmanan 1999).

4.1.2. Les colliers réservoirs

À la différence des colliers imprégnés, le principe actif est contenu sous forme liquide ou solide dans un compartiment intégré au collier au lieu d'être mélangé à la matrice. Witchey-Lakshmanan en décrit plusieurs modèles dont voici quelques exemples (Witchey-Lakshmanan 1999) :

- Exemple 1 : il s'agit d'un collier en tissu doublé qui accueille une bande de matrice en PVC imprégnée d'un insecticide. La doublure est percée de plusieurs ouvertures sur la face en contact avec l'animal afin de laisser passer le principe actif. Le collier en tissu est réutilisable tandis que la bande en PVC est remplacée lorsqu'elle arrive à épuisement. C'est donc en fin de compte l'équivalent d'un collier imprégné qui serait monté dans une doublure en tissu.
- Exemple 2 : il s'agit d'un collier à multiples compartiments intégrés qui s'ouvrent chacun sur la face extérieure du collier. Les compartiments contiennent l'insecticide sous forme de granules et doivent être rechargés régulièrement pour maintenir l'efficacité.

- Exemple 3 : ce collier tubulaire contient un gel dans lequel se trouve l'insecticide. Le collier est perméable au principe actif pour en permettre la diffusion vers le pelage de l'animal.

Les colliers réservoirs n'ont pas rencontré le même succès commercial que les colliers imprégnés. Ils ne sont pas disponibles en France, du moins pas dans les filières vétérinaires.

4.1.3. Les colliers à action mécanique

Les recherches autour des colliers antiparasitaires ont fait émerger certains concepts originaux que nous allons rapidement évoquer ici. Comme les colliers réservoirs, ces colliers n'ont pas trouvé leur place sur le marché (Witchey-Lakshmanan 1999).

Parmi les colliers de cette catégorie se trouve le collier à ultrasons. Les ultrasons sont supposés perturber le comportement reproducteur des puces et ainsi empêcher leur multiplication. Cependant, ils ne permettent pas d'éradiquer les puces déjà présentes et se montrent inefficaces pour contrôler une population de puces (Witchey-Lakshmanan 1999; Bonge 1990).

Un autre collier a été conçu avec une chambre de piégeage des puces (Witchey-Lakshmanan 1999). Il s'agit d'un collier creux dont l'intérieur est recouvert d'un adhésif qui peut être imprégné d'un insecticide. Les puces pénètrent à l'intérieur, restent engluées et meurent. Seules les puces sont exposées à l'insecticide dans cette configuration, l'animal et le manipulateur n'entrent donc pas en contact avec le principe actif.

4.2. Les plaquettes auriculaires

Inventée un peu plus tardivement dans les années 1970 (Legroux 1983), la plaquette auriculaire correspond à l'équivalent du collier antiparasitaire chez les bovins, mais sous une forme différente. Comme le montre la Figure 17, il s'agit d'une petite plaque de PVC imprégnée d'insecticide que l'on fixe à l'oreille comme une boucle d'identification (Junquera 2021; Legroux 1983). Une fois mise en place, la plaquette auriculaire relâche progressivement le principe actif qui se propage de proche en proche dans le pelage de la partie antérieure du corps (Franc 1997).



Figure 17 : Plaquette auriculaire Electron ND (cyperméthrine) commercialisée par Vétoquinol
Source : <https://www.vetoquinol.fr/>

Les plaquettes auriculaires ont pour but de protéger les animaux porteurs contre les mouches, et plus particulièrement contre *Haematobia irritans*. L'action sur *Musca autumnalis* est moins bonne car elle passe beaucoup moins de temps posée sur les bovins (Franc 1997). Les principes actifs ayant été utilisés sont des organophosphorés (dichlorvos, tétrachlorvinphos et diazinon notamment (Franc 1997; Fontaine, Cadore 1995)) et des pyréthriinoïdes (cyperméthrine, fenvalérate, deltaméthrine... (Franc 1997)). Les plaquettes sont toujours largement utilisées de nos jours. Il n'existe en 2020 qu'une seule spécialité disponible, à base de cyperméthrine (Anses 2021).

L'utilisation des plaquettes auriculaires est bien adaptée aux bovins qui sortent en pâture. En effet, son action dure pendant une longue période de trois à quatre mois (Franc 1997; Junquera 2021) tout en ne nécessitant de manipuler les animaux que deux fois sur cette période, pour poser et pour retirer la plaquette. Cependant, la pose de la plaquette demande une bonne contention car elle requiert de percer l'oreille, et la plaquette peut s'arracher lorsque l'animal se frotte la tête contre un arbre. Il est important de retirer les plaquettes au bon moment car passé un certain temps, la concentration en principe actif délivré est insuffisante : les mouches sont exposées à une molécule sous-dosée et la sélection de résistances est favorisée (Franc 1997; Junquera 2021).

Pour remédier à l'inconvénient de devoir infliger un nouveau traumatisme à l'animal en lui perçant une nouvelle fois l'oreille, des adhésifs insecticides (ou « ear tape » dans les pays anglo-saxons) ont été développés (Franc 1997). Ces adhésifs comportent une partie absorbante qui est imbibée d'insecticide au moment de la pose. Ils sont fixés directement sur la boucle d'identification de l'animal. Comme les plaquettes auriculaires, ils doivent être retirés en fin de saison pour éviter l'apparition de résistances. Ce type de dispositif n'est toutefois plus disponible en France aujourd'hui (Anses 2021).

5. Dispositifs d'auto-traitement

Les dispositifs d'auto-traitement regroupent tous les moyens de traitement des animaux qui ne sont pas directement administrés par la main de l'Homme. Ils mettent à contribution les déplacements et comportements naturels des animaux de façon à ce que l'animal se traite lui-même à son insu, sans aucune manipulation de la part de l'Homme. Ces dispositifs sont variables selon l'espèce concernée, et sont mis en place principalement chez les animaux de rente.

5.1. Chez les bovins

Les sacs à poudre (ou « dust bag ») sont des sacs à maillage large remplis de poudre insecticide, généralement des organophosphorés (coumaphos, tétrachlorvinphos, malathion) (Franc 1997). Utilisés dans les élevages de bovins, ils sont placés à mi-hauteur dans les lieux de passage de sorte que le dos des animaux frotte le sac lorsqu'ils passent dessous, comme le montre la Figure 18. Ce faisant, le dos des animaux est saupoudré avec l'insecticide. Ce dispositif est surtout employé dans la lutte contre les mouches. Pour obtenir une efficacité suffisante, les bovins doivent se traiter fréquemment car l'efficacité des poudres est de courte durée. Afin de forcer leur utilisation, les sacs peuvent être positionnés en sortie de salle de traite, devant un distributeur automatique de concentré ou un abreuvoir, ou encore dans un couloir de circulation (Franc 1997; Mozier 1969).

Les rubans frottoirs (ou « back rubber ») fonctionnent sur le même principe, à la différence qu'il s'agit d'un long boudin de tissu imprégné d'insecticide sous forme huileuse (Franc 1997). Les principes actifs utilisés sont des organophosphorés (malathion, dimpylate, crotoxyphos) ou des pyréthrinoïdes (perméthrine, fenvalérate). Ils sont suspendus à l'horizontale comme sur la Figure 19 dans les lieux de passage ou aux points de rassemblement des bovins, où ils sont laissés à disposition pour que les animaux se frottent spontanément dessus comme ils le feraient sur un arbre ou sur une barrière (Junquera 2021).

Les sacs à poudre et les rubans frottoirs n'ont jamais été disponibles en France. Ils sont en revanche courants depuis les années 1960 aux États-Unis (Mozier 1969) et y sont toujours d'actualité (Junquera 2021). Pour obtenir des dispositifs similaires en France, il a pu être recommandé que l'éleveur lui-même fixe un grand nombre de plaquettes auriculaires sur une chaîne à positionner dans les lieux de passage (Franc 1997).



Figure 18 : Sac à poudre pour bovin.
Source : <https://www.pbsanimalhealth.com/>



Figure 19 : Ruban frottoir pour bovin.
Source : <https://heritageanimalhealth.com/>

5.2. Chez les oiseaux

Chez les oiseaux dont la poule, le comportement naturel du bain de sable est mis à contribution (Junquera 2021; Fontaine, Cadoré 1995). De la poudre insecticide est mélangée à du sable dans les bassines mises à disposition, ou directement dans la litière, afin que l'animal se traite lui-même à chaque fois qu'il exprime ce comportement. Là encore, les principes actifs concernés sont les organophosphorés (coumaphos, crotoxyphos, malathion), mais le carbaryl peut également être utilisé (Fontaine, Cadoré 1995). En 2020, il n'existe pas de spécialité autorisée pour l'auto-traitement des volailles (Anses 2021). Il existe cependant un produit non médicamenteux contenant du géraniol et des extraits de pyrèthre à destination des poules, des palmipèdes et des oiseaux de cage et de volière, le Rhodeo ND Poudre aviaire (Heracek 2020; *Rhodeo Poudre Triphasée aviaire* [sans date]).

5.3. Inconvénients des dispositifs d'auto-traitement

Bien que le concept de l'animal qui se traite lui-même contre les parasites externes soit très attractif, les dispositifs d'auto-traitement ont des inconvénients majeurs. Le premier d'entre eux est le fait que la quantité d'antiparasitaire reçue dépend bien évidemment du comportement de l'animal. Cette quantité est de ce fait inconnue, imprévisible et variable d'un animal à l'autre (Junquera 2021). Il peut donc y avoir deux problèmes : soit l'animal ne reçoit pas suffisamment d'antiparasitaire et n'est pas correctement protégé, voire favorise l'apparition de résistances par l'application de doses sub-létales d'antiparasitaire, soit l'animal reçoit une trop forte dose, au risque de dépasser les limites maximales de résidus autorisées. Autre inconvénient, l'utilisation en intérieur des sacs à poudre favorise la mise en suspension dans l'air des poudres insecticides qui, si leur inhalation est récurrente, peuvent se montrer nocives chez les animaux et les éleveurs. Enfin, les dispositifs d'auto-traitement destinés aux bovins ne permettent de protéger les animaux que contre certaines espèces de mouches, dont *Haematobia irritans* et *Musca autumnalis*, ce qui nécessite de réaliser des traitements supplémentaires pour contrôler les autres ectoparasites.

Les dispositifs d'auto-traitement ont donc été progressivement abandonnés pour ces raisons. À cela s'ajoute l'apparition de résistances majeures chez les parasites ciblés vis-à-vis des molécules utilisées, qui rendent donc ces traitements inefficaces et inutiles.

D. Conclusion partielle

L'inventaire qui a été réalisé ici à propos des principes actifs et des formes galéniques permet de souligner à quel point les antiparasitaires externes ont changé en l'espace de cinquante ans. Les principes actifs utilisés en 1970 ont presque tous été remplacés par d'autres plus récents et les quelques familles qui subsistent encore occupent aujourd'hui une faible part du marché. L'annexe 2 propose une série de tableaux récapitulatifs résumant les molécules disponibles en 1970 et en 2020 par espèce et par type de parasites. À partir des informations présentées dans cette première partie, nous avons également réalisé une frise chronologique présentée en annexe 3 en rappelant les périodes d'apparition des différentes familles chimiques ainsi que quelques dates marquantes dans l'évolution des antiparasitaires externes.

En ce qui concerne les formes galéniques, la majorité de celles que nous connaissons aujourd'hui existaient déjà en 1970. En revanche, les formes prédominantes ne sont pas les mêmes et ont changé au fil des avancées techniques en pharmaceutique et des découvertes de nouvelles familles d'antiparasitaires.

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 1973). 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 arsénales, 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, oestrogènes, 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 20 et la Figure 21 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.

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

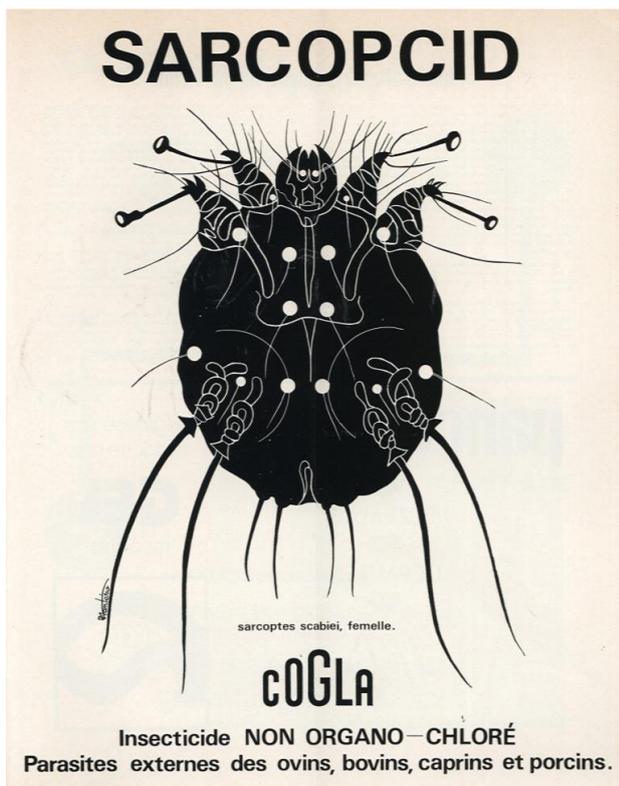


Figure 20 : Publicité pour le Sarcopcid ND (chlorfenvinphos) commercialisé par Cogla
Source : revue L'Action Vétérinaire, 1972

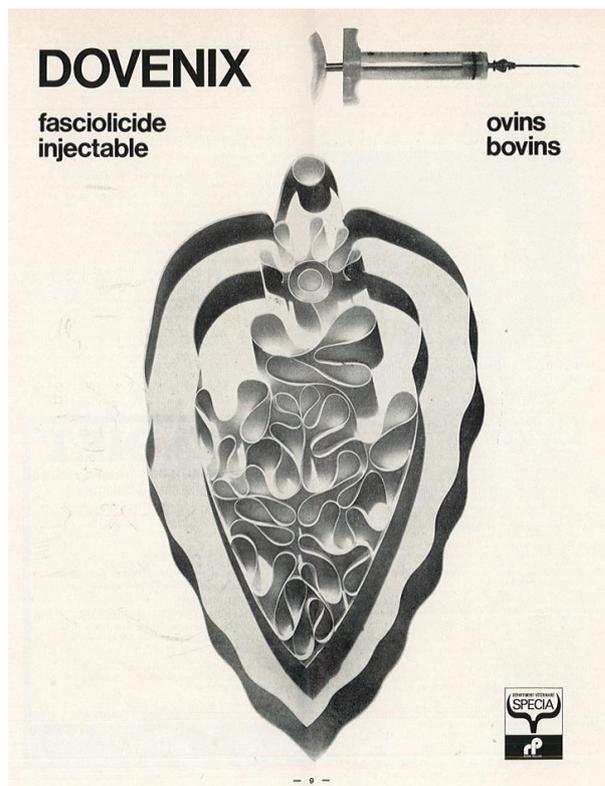


Figure 21 : Publicité pour le Dovenix ND (nitroxinil) commercialisé par Spécia
Source : revue L'Action Vétérinaire, 1972

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 (II.B.2.3 page 104 pour la sécurité de l'utilisateur et II.C page 105 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 diméridazole 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 Code de la Santé Publique (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.

DEUXIÈME PARTIE

ÉVALUATION DES PROGRÈS DE L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE ENTRE 1970 ET 2020

L'arsenal thérapeutique actuel est très différent de celui dont les vétérinaires disposaient il y a cinquante ans. L'apparition de nouvelles familles, l'abandon de certaines autres, le changement des formes galéniques, la création des AMM et l'établissement de la législation du médicament vétérinaire ont largement contribué à façonner les options thérapeutiques d'aujourd'hui. Ces mutations ont nécessairement des répercussions à plusieurs niveaux, à la fois dans l'exercice du vétérinaire et dans le quotidien des détenteurs d'animaux, sans oublier la toxicité de ces médicaments ou les phénomènes de résistance. Cette deuxième partie vise donc à interroger chacun de ces aspects pour déterminer si les cinquante années écoulées ont été source de progrès ou non.

I. QUALITÉ ET DIVERSITÉ DES OPTIONS THÉRAPEUTIQUES

A. L'efficacité des antiparasitaires externes

1. L'impulsion de la législation pour une meilleure efficacité

Le niveau global d'efficacité des médicaments vétérinaires (et par conséquent des antiparasitaires) a connu une amélioration depuis la mise en application de la loi de 1975, après l'interdiction des spécialités qui ne correspondaient pas aux exigences réglementaires en matière de maîtrise des procédés de fabrication. La réalisation d'études cliniques préalables au dépôt de la demande d'AMM doit également permettre d'attester de l'efficacité du médicament.

En 1994, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) fixe au niveau communautaire des seuils d'efficacité spécifiques que les antiparasitaires externes doivent atteindre pour pouvoir prétendre à l'obtention d'une AMM (CVMP 1994). Selon l'indication revendiquée, l'antiparasitaire doit posséder une efficacité d'approximativement 100% sur les puces, les poux et *Sarcoptes scabiei*, supérieure à 90% pour les tiques et les autres acariens, et supérieure à 80% sur les diptères et les stades larvaires des arthropodes.

2. Certains traitements gagnent en efficacité grâce aux nouveaux principes actifs : l'exemple de la démodécie canine

Dans le cas de la démodécie canine en particulier, la découverte de nouvelles molécules après 1970 a permis de proposer de nouveaux traitements plus efficaces qu'autrefois, au point d'améliorer le pronostic de la maladie.

En effet, la démodécie est longtemps restée une maladie parasitaire très difficile à soigner, voire considérée comme presque incurable dans sa forme généralisée. A. MARCHAND (1975) la décrivait en 1975 comme une « *affection toujours médicalement grave, surtout dans le cas de la démodécie suppurée ou pyodémécie, dont le traitement est souvent difficile et aléatoire* ».

2.1. Les options disponibles au début des années 1970

Nombreux sont les traitements à avoir été testés : en 1979, J. BUSSIÉRAS (1979) rapportait qu'un recensement récent faisait état de 66 substances différentes testées contre la démodécie généralisée. Les substances disponibles il y a cinquante ans regroupaient essentiellement des produits externes anciens tels que l'huile de cade, l'huile de chaulmoogra et le benzoate de benzyle, et divers organophosphorés employés par voie orale ou par voie externe (Jacot 1973; Marchand 1975; Bussiéras 1979). Les organochlorés n'apparaissent pas dans la liste car malgré leur pouvoir acaricide couramment mis à contribution sur les tiques ou les agents de gale, ils présentent une activité quasi nulle sur la démodécie canine (Marchand 1975).

L'huile de cade et l'huile de chaulmoogra démontrent une activité acaricide faible à nulle sur les démodex, mais leurs autres propriétés semblent favoriser une guérison purement clinique en limitant les surinfections et favorisant la repousse du poil (Jacot 1973). Le benzoate de benzyle, quant à lui, est à l'époque la meilleure option thérapeutique disponible contre la démodécie, bien que là aussi les résultats restent inconstants (Marchand 1975).

Les organophosphorés ont représenté un espoir d'amélioration du traitement de la démodécie. À la suite de la découverte des effets systémiques des organophosphorés et de leur utilité dans le traitement de l'hypodermose par voie orale ou externe, plusieurs d'entre eux, dont le fenchlorphos, ont été testés chez le chien (Guilhon, Jolivet, Marchand 1975). Mais les essais réalisés se révèlent souvent insatisfaisants et entraînent fréquemment des effets secondaires notables, voire des signes d'intoxication et de la mortalité par léchage du produit (Marchand 1975; Jacot 1973; Guilhon, Jolivet, Marchand 1975; Pierson 1969).

Devant l'absence de traitement acaricide suffisamment convaincant contre la démodécie, la thérapeutique repose donc en 1970 en grande partie sur un traitement symptomatique de soutien et sur la lutte contre les potentielles complications infectieuses (Jacot 1973; Marchand 1975).

2.2. L'ameitrazé, première option thérapeutique réellement efficace

À partir de 1978, les premiers essais du traitement de la démodécie par l'ameitrazé en émulsion aqueuse sont révolutionnaires. Les études donnent de bons résultats avec des taux de guérison oscillant en moyenne entre 60 % et 80 %, bien que des résultats extrêmes entre 0 % et 100 % soient parfois rapportés dans la littérature (Guaguère 1995). Le pronostic vital s'en retrouve amélioré, comme le rapporte J. BUSSIÉRAS en 1979 : durant un an, plus aucun chien atteint de démodécie généralisée n'est décédé à l'école vétérinaire d'Alfort pendant la période d'expérimentation de l'ameitrazé (Bussiéras 1979). Le traitement par l'ameitrazé reste toutefois astreignant car il nécessite de réaliser un bain de l'animal une fois par semaine pendant au moins 2 à 4 mois, en réalisant la dilution du produit à chaque fois et en portant un équipement de protection.

2.3. Les lactones macrocycliques, premiers antidémocéciques systémiques

Les lactones macrocycliques correspondent à la deuxième famille à avoir donné de bons résultats contre la démodécie, mais avec cette fois une action systémique. Trois molécules en particulier sont concernées : l'ivermectine, administrée par voie orale ou parentérale, la milbémycine oxime par voie

orale, et la moxidectine par voie orale ou en spot-on (Guaguère 1995; Kross 2020). Parmi toutes ces formes testées, seules deux ont obtenu une AMM contre la démodécie : la milbémécine orale dans les années 1990 et la moxidectine spot-on en 2005.

Ces acaricides systémiques représentent une alternative plus facile d'emploi et applicable aux animaux diabétiques ou présentant toute autre contre-indication à l'emploi de l'amezitrol (Spilmont 2004). Toutefois, le principal inconvénient des endectocides réside dans leur coût : ils doivent être administrés quotidiennement (ou mensuellement voire hebdomadairement pour la moxidectine spot-on) durant plusieurs mois (Guaguère 1995; Spilmont 2004; Anses 2021). L'ivermectine et la moxidectine sont par ailleurs à proscrire chez les races porteuses de la mutation MDR1.

2.4. Les isoxazolines, traitement de choix actuel

Dernière famille d'antiparasitaires en date sur le marché vétérinaire, les isoxazolines sont elles aussi des acaricides systémiques. Elles montrent une excellente efficacité sur la démodécie canine, avec des résultats supérieurs à ceux obtenus par la moxidectine (Roussel 2019). Leur intérêt réside dans la grande simplicité du protocole thérapeutique : il suffit d'administrer le médicament sous forme de spot-on ou de comprimé une fois par mois, ou tous les trois mois pour le fluralaner, pour obtenir une guérison parasitologique en 4 à 8 semaines selon la molécule et selon les études. Les isoxazolines sont donc aujourd'hui devenues le traitement de choix de la démodécie canine (Mueller et al. 2020). À ce jour, il existe une AMM démodécie canine pour le fluralaner, l'afoxolaner et le sarolaner (Anses 2021).

Les isoxazolines présentent également un autre aspect intéressant : il semblerait qu'elles puissent être employées de façon préventive et pas seulement curative (Mueller et al. 2020). Une étude menée chez des chiennes reproductrices a montré une diminution du nombre de chiots atteints de démodécie par rapport aux portées précédentes lorsque la mère reçoit du fluralaner avant la saillie et après la mise-bas. Par ailleurs, étant donné leur usage largement démocratisé dans la prévention des différentes ectoparasitoses du chien, on peut s'attendre à une diminution de la prévalence de la démodécie canine dans le futur.

Pour conclure, l'évolution du traitement de la démodécie est l'une des plus marquantes dans le monde des antiparasitaires externes. En cinquante ans, la médecine vétérinaire est passée d'une absence de traitement étiologique efficace et sûr à un traitement particulièrement efficace et très peu contraignant pour le propriétaire.

3. Perte d'efficacité liée aux résistances

Bien que les molécules antiparasitaires utilisées aujourd'hui soient dotées d'une efficacité intrinsèque sur les insectes et/ou les acariens, cette efficacité ne dure pas lorsque les cas de résistance deviennent fréquents. C'est le scénario qui a été observé avec les organochlorés, puis avec les organophosphorés (Brion, Fontaine 1973). Les pyréthriinoïdes commencent à être touchés aujourd'hui (CVMP 2018). Le sujet des résistances sera développé ultérieurement dans le paragraphe II.C.3 de cette deuxième partie.

B. La diversité des modes d'action

Les avancées de ces cinquante dernières années ont permis d'élargir l'éventail des antiparasitaires externes dont on dispose aujourd'hui, notamment en ce qui concerne la diversité des modes d'action. Le Tableau VIII et le Tableau IX ci-dessous indiquent les différents modes d'action des molécules disponibles en 1970 et en 2020 respectivement. On constate que l'arsenal thérapeutique actuel est beaucoup plus diversifié, avec de nouveaux types de mécanismes et de nombreuses cibles différentes, ainsi qu'un plus grand nombre de molécules à action systémique.

Tableau VIII : Modes d'action des principes actifs disponibles en 1970 (Page 2008; Riviere, Papich 2018)

MÉCANISME	CIBLE	ACTIVITÉ	PRINCIPES ACTIFS	EFFET
Neurotoxique	Acétylcholine estérase	Antagoniste	Organophosphorés	Cont / Syst
			Carbamates	Cont
	Canaux Cl ⁻ GABA-dépendants	Antagoniste	Organochlorés	Cont
Interruption de la respiration cellulaire	Ubiquinone et coenzyme NADH	Antagoniste	Roténone	Cont

Cont : contact / **Syst** : systémique

Tableau IX : Modes d'action des principes actifs disponibles en 2020 (Page 2008; Riviere, Papich 2018)

MÉCANISME	CIBLE	ACTIVITÉ	PRINCIPES ACTIFS	EFFET
Neurotoxique	Acétylcholine estérase	Antagoniste	Organophosphorés	Cont
			Carbamates	Cont
	Canaux Cl ⁻ GABA-dépendants	Antagoniste	Phénylpyrazolés	Cont
		Antagoniste (autre site)	Isoxazolines	Syst
	Canaux Cl ⁻ glutamate-dépendants	Agoniste	Lactones macrocycliques	Syst
		Antagoniste	Fipronil	Cont
	Récepteur nicotinique à l'acétylcholine	Agoniste	Isoxazolines	Syst
		Agoniste	Néonicotinoïdes	Cont / Syst
	Canaux Na ⁺ voltage-dépendants	Agoniste (autre site)	Spinosad	Syst
		Agoniste	Pyréthrines et pyréthri-noïdes	Cont
	Antagoniste	Oxadiazines	Cont	
	Récepteurs octopaminergiques	Agoniste	Formamidines	Cont
Inhibition de la croissance	Récepteurs nucléaires à l'hormone juvénile	Agoniste	S-méthoprène, pyriproxifène	Cont
	Complexe de synthèse de la chitine	Antagoniste	Lufénuron	Syst
Ralentissement de la métabolisation	Oxydases	Antagoniste	Pipéronyl butoxide	Cont

Cont : contact / **Syst** : systémique

Ainsi, le vétérinaire est plus à même d'envisager différentes approches possibles et de proposer un traitement plus « personnalisé ». Il a également davantage de choix pour effectuer une rotation entre plusieurs molécules pour limiter l'apparition de résistances. Ces deux affirmations sont néanmoins à nuancer : si le vétérinaire dispose effectivement d'un très large choix chez le chien et le chat, ce n'est pas forcément le cas pour les autres espèces, en particulier les espèces mineures. La question de la disponibilité sera abordée en détail dans le paragraphe I.E. de cette deuxième partie.

C. Les formes galéniques : aspects pratiques

1. Une forme galénique pratique, qu'est-ce que c'est ?

La forme galénique d'un médicament sera considérée comme pratique par l'utilisateur si elle présente les avantages suivants : être facile à appliquer et proposer une longue rémanence et/ou un large spectre afin de manipuler moins souvent les animaux et ne pas avoir à multiplier les traitements pour lutter contre les différents parasites d'intérêt (Selzer, Epe 2021). Derrière le concept de la facilité d'utilisation, on peut imaginer différents critères : produit prêt à l'emploi, bonne coopération de l'animal, rapidité de l'application, précision de la dose administrée, utilisation possible en tout lieu et par tout temps, absence de gestion particulière des déchets... Ces critères sont variables selon l'espèce considérée et le mode de vie ou d'élevage de l'animal. Une forme galénique jugée facile à utiliser pour une espèce ne le sera donc pas forcément pour une autre. Dans tous les cas, un antiparasitaire plus pratique à utiliser sera plus susceptible d'emporter l'adhésion de l'utilisateur et d'améliorer l'observance dans la gestion du parasitisme externe.

2. Les formes galéniques de prédilection en 1970

Comme nous l'avons vu dans notre première partie, les formes galéniques les plus utilisées en 1970 pour les antiparasitaires externes correspondent aux différentes formes topiques aqueuses (bain, douche, pulvérisation) et aux poudres insecticides, toutes espèces confondues. Dans une moindre mesure, on rencontrait des pour-on chez les bovins, des aérosols et des colliers antiparasitaires chez le chien et le chat, ainsi que des lotions, des huiles ou des pommades dans la plupart des espèces.

À l'époque, la très grande majorité des formes galéniques utilisées aujourd'hui existaient déjà. Les progrès en sciences pharmaceutiques et l'emploi de nouvelles familles d'antiparasitaires ont permis d'en perfectionner certaines qui, grâce à leur facilité d'emploi ou leur meilleure rémanence, ont pu se démocratiser et devenir prédominantes sur le marché des antiparasitaires. À l'inverse, d'autres formes galéniques moins pratiques ont été progressivement abandonnées, comme c'est le cas pour les poudres insecticides ou les lotions et apparentés. Les poudres ont en effet l'inconvénient de demander une certaine minutie pour être appliquées correctement, elles ont une rémanence très faible de l'ordre de quelques jours, elles contaminent l'environnement et sont irritantes pour les voies

respiratoires. Les lotions et huiles sont elles aussi fastidieuses à appliquer (et le sont d'autant plus sur un ou plusieurs animaux de grand format) et, pour les animaux de compagnie, elles peuvent tacher les intérieurs du propriétaire et procurer une sensation désagréable au toucher du pelage. Les caractéristiques des animaux et les besoins n'étant pas les mêmes entre les différentes espèces, la galénique n'a pas évolué de la même façon en fonction des filières.

3. L'évolution des formes galéniques

3.1. Chez les ruminants

Aujourd'hui, les solutions cutanées sont toujours couramment utilisées chez les ruminants, mais les formes pour-on et injectables se sont imposées au fil des années et font désormais partie des formes galéniques les plus utilisées (Mage 2018; 2019). Les plaquettes auriculaires sont également entrées dans les mœurs.

Les pour-on et les formes injectables ont pour avantage indéniable d'être rapides et faciles à administrer. En comparaison avec les chantiers de baignade ou de douche, ils ne nécessitent qu'un faible niveau de contention (un couloir de contention ou un cornadis peuvent suffire) et peu de main d'œuvre. Les produits sont prêts à l'emploi et le dosage est facile. La question de la gestion des eaux résiduelles ne se pose pas. Ces deux formes sont cependant plus onéreuses que les solutions cutanées, surtout celles qui contiennent des lactones macrocycliques. Historiquement, l'essor des antiparasitaires en pour-on et en injectable est associé à la commercialisation des pyréthriinoïdes (pour-on) et des lactones macrocycliques (injectable dans les années 1980 puis pour-on dans les années 1990).

Malgré les aspects pratiques qui sont à l'origine de leur succès, les pour-on posent plusieurs problèmes dus au comportement naturel d'auto-léchage et de léchage altruiste des bovins (Rostang 2018; Mercadier 2006).

Premièrement, la biodisponibilité d'un antiparasitaire administré par voie transcutanée est faible et très variable d'un individu à l'autre. Lorsque le léchage est possible, une vache peut ingérer jusqu'à l'équivalent d'une demi-dose de pour-on (Mercadier 2006). La variabilité de la biodisponibilité est alors encore accentuée, avec à la clé des risques de surdosage ou de sous-dosage. D'un côté, l'exposition d'un animal à un sous-dosage peut conduire à un échec thérapeutique et représente un risque accru de sélection de parasites résistants. De l'autre, un surdosage conduit à un niveau de résidus plus élevé que prévu, ce qui peut poser un problème pour la sécurité des aliments malgré le respect du temps d'attente prévu par le RCP (Rostang 2018).

Deuxièmement, le léchage est à l'origine de contaminations croisées, ce qui empêche la réalisation de traitements ciblés sélectifs. Dans l'étude menée par S. MERCADIER (2006), il a été montré que la contamination peut être tellement importante qu'une vache non traitée peut atteindre une concentration plasmatique équivalente à celle d'une autre vache traitée par un endectocide en pour-on. La problématique des résidus est d'autant plus forte que cette vache non traitée ne fera pas l'objet de temps d'attente en pratique (Rostang 2018).

Les pour-on sont donc très simples d'utilisation, mais leur emploi doit se faire avec prudence car il n'est pas aussi anodin qu'il le paraît. L'emploi de lactones macrocycliques injectables lorsque c'est

possible (à condition que l'animal ne soit pas en lactation et que le parasite visé soit sensible aux endectocides par voie injectable) permettrait de remédier à ces inconvénients, mais il doit se faire en tenant compte du plan de lutte contre les parasites internes.

3.2. Chez les carnivores domestiques

Les formes galéniques disponibles chez les animaux de compagnie ont subi des transformations encore plus marquées que chez les animaux de rente. Il y a cinquante ans, il s'agissait souvent des mêmes formes que pour les ruminants et les présentations n'étaient pas toujours adaptées aux petits animaux. Depuis, la recherche galénique a fait beaucoup de progrès et a permis de proposer de nouvelles formes destinées au traitement des animaux de compagnie (Ahmed, Kasraian 2002). De plus amples détails sur l'évolution de chaque galénique ont été donnés plus tôt dans le paragraphe I.C. de la première partie.

Rétrospectivement, plusieurs formes galéniques dominantes se succèdent jusqu'à aujourd'hui (Gorman 2016). Jusque dans les années 1960, les poudres et les solutions aqueuses sont les plus fréquemment rencontrées. Dans les années 1970, ce sont les colliers antiparasitaires : le concept de traiter les puces avec un moyen aussi simple a rapidement conquis les propriétaires d'animaux. Cependant, l'efficacité variable des premiers colliers (dont la diffusion du principe actif s'effectuait sous forme de vapeur ou de poudre) finit par faire diminuer les parts de marché des colliers au profit des aérosols et des sprays dans les années 1970 et 1980. Ces derniers sont utilisés à la fois sur l'animal et dans l'environnement, mais le bruit qu'ils génèrent effraie les chats et leur rémanence ne dépasse pas 10 jours.

Après avoir fait ses débuts à la deuxième moitié des années 1980, le spot-on s'impose dans les années 1990 comme la forme galénique de référence, notamment après la sortie du best-seller Frontline ND en 1996 (Gorman 2016; Vandaële 2007a). Ces nouveaux antiparasitaires externes présentent une durée d'activité d'un mois, contiennent des molécules avec une plus grande marge thérapeutique que les organophosphorés et sont plus rapides à appliquer que les autres formes galéniques en vogue à la même période.

Durant ces 10 dernières années, les comprimés antiparasitaires commencent à se faire une place dans l'arsenal thérapeutique, d'abord avec le spinosad puis avec les isoxazolines (Gorman 2016). Les avancées faites en matière d'appétence permettent d'en faciliter l'administration. Les comprimés contenant du fluralaner ont une rémanence de trois mois, une rémanence inégalée jusqu'alors en dehors des colliers antiparasitaires.

Les formes galéniques qui sont aujourd'hui les plus utilisées chez le chien et le chat sont le spot-on, le comprimé et le collier antiparasitaire, ainsi que le spray dans une proportion bien moindre. Les colliers d'aujourd'hui sont plus efficaces et beaucoup plus rémanents qu'autrefois, avec une durée d'action de 7 à 8 mois en moyenne (Anses 2021).

On notera donc que l'évolution s'est faite vers une généralisation de formes galéniques faciles à utiliser et avec une rémanence plus longue. Cela s'est accompagné d'un changement d'attitude vis-à-vis du contrôle des populations de puces : le traitement est passé d'une visée curative à une visée préventive grâce à la plus longue persistance des principes actifs et à une observance améliorée (Beugnet 2004). Ces dernières années, de plus en plus de spécialités à très large spectre englobant à

la fois les parasites externes et les parasites internes sont mises sur le marché. Ces antiparasitaires sont très appréciés des propriétaires car ils permettent de traiter leur animal en un seul geste (Chamard 2015; Beugnet 2004).

D. Les nouvelles stratégies de contrôle

Grâce à la combinaison des nouvelles molécules mises sur le marché et des innovations galéniques de ces cinquante dernières années, l'approche de la lutte contre les parasites externes a pu évoluer sur plusieurs points. En voici deux exemples.

1. Le choix de la voie d'administration : l'exemple de la lutte contre *Dermanyssus gallinae*

Avec l'augmentation du nombre de familles d'antiparasitaires disponibles, les produits à usage externe ou systémique se sont diversifiés. La voie externe et la voie systémique possèdent chacune des avantages et des inconvénients qui dépendent de l'espèce, des contraintes zootechniques et du parasite visé. Dans certains cas, la possibilité de choisir une voie par rapport à l'autre présente un intérêt pratique et thérapeutique majeur.

La complexité de la lutte contre *Dermanyssus gallinae* relève en grande partie de la difficulté à atteindre une concentration suffisante en acaricide dans les zones refuges du parasite (Thomas et al. 2017). Traditionnellement, le parasite est visé directement dans son environnement par des acaricides en poudre ou en spray. Ces derniers pénètrent difficilement dans les recoins où se cachent les parasites et leur rémanence est souvent insuffisante (Thomas et al. 2017; Losson 2017; Sigognault Flochlay, Thomas, Sparagano 2017). Ces antiparasitaires peuvent même participer à sélectionner des résistances lorsqu'ils se retrouvent à des concentrations sub-létales dans les zones refuges. Le problème est d'ailleurs amené à s'amplifier encore plus, avec le recul des élevages de poules en cages au profit de l'élevage au sol, car les espaces ouverts sont plus difficiles à traiter.

Très récemment, en 2017, un antiparasitaire systémique contenant du fluralaner a été introduit chez les poules pondeuses, l'Exzolt ND commercialisé par MSD (Thomas et al. 2017; Halfon 2017a). Il est administré dans l'eau de boisson. Le parasite s'expose à l'antiparasitaire durant son repas sanguin et meurt en quelques heures. Les résultats se montrent très satisfaisants avec la revendication d'une efficacité de presque 100% pendant 14 jours et de plus de 90% pendant 8 mois (Thomas et al. 2017).

L'intérêt de ce nouvel antiparasitaire réside dans son effet systémique : l'efficacité du traitement ne dépend plus de la qualité de l'application de l'antiparasitaire dans l'environnement, il faut simplement que le parasite pique une poule. Dans ce cas précis, la commercialisation d'un antiparasitaire systémique représente une véritable plus-value pour réduire et contrôler les populations de poux rouges de façon plus efficace. Cet antiparasitaire présente aussi l'avantage d'être facile à utiliser, et son emploi ne cause aucun stress aux poules (Sigognault Flochlay, Thomas, Sparagano 2017). Enfin, la contamination de l'environnement et l'exposition de l'utilisateur est beaucoup plus faible, ce qui représente aussi un avantage du point de vue de la toxicologie.

2. Le changement de philosophie dans la lutte contre les puces

À la fin des années 1990, l'arsenal thérapeutique disponible pour lutter contre les ectoparasites du chien et du chat compte de nouveaux outils : le fipronil, l'imidaclopride et les IGR. Ces nouveaux antiparasitaires sont totalement innovants à l'époque car ils ont une rémanence d'un mois pour les spot-on, et sont très efficaces sur les puces tout en étant très peu toxiques pour les animaux. Les IGR en particulier sont révolutionnaires car ils ciblent les formes immatures avec un mode d'action inédit et ne sont donc pas victimes de résistances croisées. Ces nouveautés ouvrent par conséquent de nouvelles perspectives.

Pour commencer, la commercialisation d'antiparasitaires plus rémanents permet d'envisager une approche préventive plutôt que curative dans la lutte contre les puces (Beugnet 2004; Beugnet, Franc 2012). La prévention peut également être assurée pour d'autres parasites comme les tiques, les moustiques ou les phlébotomes qui sont des vecteurs d'agents pathogènes.

À cela s'ajoute l'idée que le traitement contre les puces peut dorénavant cibler uniquement l'animal en se passant de traiter l'environnement (Marsella 1999; Rust 2005). L'association avec les IGR présente en effet l'avantage de pouvoir traiter à la fois l'environnement et l'animal en un seul geste (Beugnet 2004; Rust 2005). Toutefois, en cas d'infestation sévère de l'habitat, le recours à un traitement direct de l'environnement reste nécessaire (Marsella 1999).

Enfin, ces nouvelles options thérapeutiques permettent de proposer un moyen de traitement et de prévention efficace et durable de la dermatite par allergie aux piqûres de puces (DAPP). La prise en charge de la DAPP principalement par des antiparasitaires externes est dorénavant envisageable.

E. La disponibilité des antiparasitaires externes

1. Les origines du problème

La disponibilité des médicaments vétérinaires peut être définie comme l'existence de médicaments disposant d'une AMM leur permettant 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, sans 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 restants sont 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 1^{er} janvier 1992 doivent être régularisés avant le 31 décembre 1999 afin de conserver leur AMM après le 1^{er} 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 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 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 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 (CVMP 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 (CVMP 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 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 demandent 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 4 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 publiés par l'Association Interprofessionnelle d'Étude du Médicament Vétérinaire (AIEMV 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 prises 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 permettant l'utilisation de médicaments hors AMM par le principe de la cascade.
- 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 2010). 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.

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 producteurs de lait ou d'œufs, selon la denrée considérée
- 1 jour si le temps d'attente indiqué dans le RCP est nul

En filière dinde, pour traiter la candidose, il fallait auparavant compter un temps d'attente viande de 28 jours en cas d'utilisation d'un prémélange de parconazole indiqué pour la candidose de la pintade, alors que ce prémélange a un temps d'attente nul chez la pintade. Avec le nouveau règlement, ce temps d'attente forfaitaire de 28 jours sera ramené à 1 jour chez la dinde (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 2021). 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 2021).

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 2021). 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 externes

Si l'on se penche plus particulièrement sur les antiparasitaires externes et les antifongiques, l'application du règlement LMR européen signe la fin en 2000 de la nystatine, de la griséofulvine, du carbaryl et de nombreux vieux organophosphorés (dichlorvos, fenthion, trichlorfon, phosmet, tétrachlorvinphos) chez les animaux de rente (CVMP 2000). Des alternatives sont néanmoins disponibles pour les espèces majeures parmi les familles d'antiparasitaires plus récentes, à savoir les formamidines, les endectocides et les pyréthrinoïdes, ou bien les azolés pour les antifongiques.

Il n'en est pas de même pour les espèces mineures. En 2004, le rapport sur la disponibilité du médicament vétérinaire publié en France par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) et l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) (Moulin et al. 2004) fait état d'une situation « préoccupante » avec très peu, voire aucune molécule antiparasitaire disposant d'une LMR pour les caprins, les volailles, les lapins et les abeilles. Il insiste notamment sur l'absence de médicament disponible contre la gale psoroptique du lapin et les infestations de *Dermanyssus gallinae* chez la poule, sans aucune alternative thérapeutique possible.

Le peu d'options disponibles augmente le risque de voir émerger des pratiques frauduleuses, comme c'est le cas en filière poules pondeuses. La majorité des élevages sont infestés par *Dermanyssus gallinae* et les pertes économiques qu'il engendre sont conséquentes. Deux antiparasitaires ont été autorisés depuis 2004 pour lutter contre ce parasite. Le premier est le Byemite ND, une solution à base de phoxime à pulvériser dans les bâtiments en présence des animaux commercialisé depuis 2007 (Bertin-Cavarait 2007; Losson 2017). Le deuxième correspond à l'Exzolt ND, mentionné plus tôt au paragraphe I.D.1 (Halfon 2017a). Malgré tout, des acaricides dépourvus d'AMM, voire interdits en Europe, sont toujours utilisés pour lutter contre *Dermanyssus gallinae* (Sigognault Flochlay, Thomas, Sparagano 2017; Sparagano et al. 2014). La crise des œufs contaminés par du fipronil en 2017 en est une conséquence très médiatisée et de grande ampleur, avec 15 pays touchés dans et hors de l'Union Européenne (Halfon 2017b). Au final, le renforcement de la réglementation opéré dans le but de protéger les consommateurs a pour effet inattendu d'augmenter le risque de non-conformité sanitaire des aliments. Ainsi, au-delà de la santé animale et de la viabilité

économique des élevages, tout l'enjeu de la disponibilité des antiparasitaires tourne également autour de la santé humaine.

Chez le chien et le chat, la disponibilité n'est plus un problème aujourd'hui. Chez le chat en particulier, les antiparasitaires externes d'aujourd'hui existent sous des formulations adaptées à cette espèce et sont beaucoup plus diversifiés que ceux de 1970, qui se limitaient principalement à la poudre de roténone ou de pyrèthre, aux carbamates et à de rares organophosphorés (fenchlorphos et dichlorvos). L'inventaire des principes actifs antiparasitaires de l'annexe 2 illustre bien ce point.

Chez le cheval, il n'existe en 2020 aucun antiparasitaire avec une AMM contre les ectoparasites au sens strict, à l'exception du Sebacil ND, une solution aqueuse qui contient du phoxime (Anses 2021). Seule l'ivermectine détient une AMM contre la gastérophilose imaginaire. En dehors du Sebacil ND, le traitement des chevaux contre les ectoparasites, en particulier les diptères, n'est possible qu'avec des sprays répulsifs non médicamenteux (Heracek 2020) ou par l'utilisation hors AMM de pour-on de pyréthrinoïdes chez les individus exclus de la consommation humaine.

Même si quelques progrès ont été faits en matière de disponibilité depuis 20 ans, il reste toujours des combats à mener. Le Tableau X page suivante regroupe les différents manques thérapeutiques encore existants aujourd'hui d'après le RFSA. On peut constater que si des manques peuvent être identifiés dans toutes les filières, ce sont bien les espèces mineures qui concentrent les problèmes majeurs de disponibilité. Aucun manque thérapeutique en matière d'antiparasitaire externe ou d'antifongique n'est actuellement identifié chez le porc et le cheval.

Tableau X : Manques thérapeutiques identifiés par le RFSA en matière d'antiparasitaires externes et d'antifongiques entre 2018 et 2021 (RFSA 2021)

FILIÈRE	PARASITOSE	PROBLÈME	ALTERNATIVES	NIVEAU DE PRÉOCCUPATION
Bovins	Mouches, stomoxes	Résistances aux pyréthrinoides (seules molécules insecticides autorisées en lactation) + problème environnemental	Développement d'une isoxazoline pour bovins ?	Mineure
Petits ruminants	Gale psoroptique ovine	Trop souvent recours aux endectocides, avec un risque de sélection de résistance chez les strongles digestifs	Balnéation mais problème de l'élimination du produit + toxicité pour le manipulateur	Majeure
	Myiases à <i>W. magnifica</i> et <i>L. sericata</i>	Extension géographique de <i>W. magnifica</i> + absence de traitements efficaces à cause de la localisation de ces myiases et de leur saisonnalité	Huiles essentielles, deltaméthrine hors AMM (Butox ND, Versatrine ND)	Majeure
	Teigne	Absence de vaccin pour ovins et caprins	Vaccin bovin Énilconazole par voie locale hors AMM	Mineure
	Mouches	TA longs de 7 jours pour les caprins à cause de la cascade	AMM ovins et caprins désormais disponibles + réduction des TA avec le nouveau règlement LMR	En cours de résolution
Volailles	Aspergillose de la dinde	Imaveral ND utilisé en pulvérisation avec un TA viande de 28 jours. LMR de l'énilconazole déterminée pour un usage topique alors que l'Imaveral ND est en pratique pulvérisé en présence des animaux	Phytothérapie, traitement de l'ambiance	Mineure
	Candidose de la dinde	Utilisation de prémélanges à base de parconazole autorisés chez la pintade, avec un TA forfaitaire de 28 jours	Passage du TA à 1 jour avec le nouveau règlement LMR	En cours de résolution
Lapins	Teigne	Pas de spécialité avec AMM lapin + importation de vaccins contre <i>Trichophyton</i> uniquement, sans études de leur effet sur la teigne du lapin	Éleveurs peu enclins à engager des frais pour des résultats minimes, hors cas extrêmes	Intermédiaire
	Gale des oreilles	Aucune spécialité avec AMM lapin	Utilisation d'ivermectines par la cascade	Mineure (peu fréquent)
Abeilles	Varroase	Manque d'efficacité des médicaments disponibles +/- résistances ?	Aucune	Majeure
NAC (poules)	<i>Dermanyssus gallinae</i>	Conditionnements inadaptés au traitement de quelques poules	Spot-on de sélamectine (Stronghold ND)	Majeure
Chiens et chats	Ectoparasites	Manque de présentations ciblées contre les puces +/- les tiques, au lieu des larges spectres		Mineure

TA = temps d'attente

II. LA TOXICITÉ DES ANTIPARASITAIRES EXTERNES

A. Pour l'animal

1. Toxicité aiguë et notion de marge thérapeutique

Les antiparasitaires externes peuvent être regroupés dans différentes catégories selon leur niveau de toxicité pour l'hôte. Les familles les plus toxiques sont les organophosphorés et les carbamates (Khan 1973; Gupta 2018; Baynes 2018). Malgré une toxicité aiguë plus faible, les organochlorés peuvent également figurer dans cette catégorie pour leur importante toxicité chronique. On retrouve ensuite la roténone et l'amitrazé dans les molécules de toxicité intermédiaire (Gupta 2012; 2018; Baynes 2018). Enfin, les autres familles sont peu toxiques, voire très peu toxiques : il s'agit des pyréthrinés et pyréthrinoïdes, des lactones macrocycliques, des IGR, des phénylpyrazolés, des néonicotinoïdes, des spinosynés, des oxadiazines, et des isoxazolines (Gupta 2018; Wismer, Means 2018; Baynes 2018).

Ainsi, si l'on met en parallèle ce classement avec la chronologie d'apparition des différentes familles, on constate que les familles les plus anciennes sont celles qui sont les plus toxiques pour les animaux domestiques. Cela s'explique par le fait que les mécanismes d'action des familles plus récentes sont beaucoup plus spécifiques pour les cibles des arthropodes que pour celles des mammifères, comme nous l'avons vu dans l'étude bibliographique de la première partie.

Une toxicité élevée va de pair avec une marge thérapeutique plus étroite et des accidents thérapeutiques plus fréquents. Un produit antiparasitaire contenant un principe actif de toxicité modérée à élevée sera plus susceptible de montrer des signes d'intoxication en cas de surdosage, en particulier avec les formes galéniques qui ne délivrent pas de doses précises comme les bains, les poudres ou les shampooings. Les intoxications accidentelles peuvent elles aussi survenir par l'ingestion de l'antiparasitaire pendant un bain, par léchage du pelage lorsqu'il est encore imprégné de solution insecticide, ou par le mâchonnement d'un collier antipuces (Jausaud 1982).

2. Toxicités particulières et intoxications par mésusage

Il existe certaines toxicités particulières dont il faut également tenir compte. Le chat notamment est plus sensible que les autres espèces aux organochlorés dont le lindane (Burgat-Sacaze 1993; Gupta 2018; Bitz 1985), aux organophosphorés (Bitz 1985; Beugnet, Franc 2012), aux pyréthrinoïdes (Gupta 2018; Wismer, Means 2018) et à l'amitrazé (Gupta 2018). Cette mauvaise tolérance du chat à un certain nombre d'antiparasitaires externes est à l'origine de l'arsenal thérapeutique très restreint utilisé il y a 50 ans chez cette espèce. La découverte de nouvelles familles d'antiparasitaires a permis d'élargir cet arsenal et de faciliter la prise en charge des parasitoses du chat.

Chez le lapin, le fipronil est à l'origine de crises convulsives potentiellement mortelles (Wismer, Means 2018). L'amitrazé est contre-indiqué chez le cheval, le chihuahua et le chat, ainsi que chez les animaux diabétiques (Gupta 2018). Enfin, les chiens porteurs de la mutation ABCB1 sont beaucoup

plus sensibles aux lactones macrocycliques à cause d'une plus grande perméabilité de leur barrière hémato-encéphalique (Gupta 2018).

Ces toxicités particulières sont à l'origine d'intoxications accidentelles lorsque l'utilisateur de l'antiparasitaire externe est mal informé. L'intoxication du chat par des produits contenant des pyréthrinoïdes en est l'un des exemples les plus connus. Une enquête menée en 2007 au Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon (Delhaye 2008) a montré que les trois quarts des intoxications rapportées ont eu lieu sans que l'utilisateur n'ait connaissance de la contre-indication des pyréthrinoïdes chez le chat, malgré la présence d'un pictogramme sur l'emballage et de la mention « ne pas utiliser chez le chat » dans la notice.

3. Principaux signes cliniques d'intoxication

Les principaux effets indésirables observés après administration d'un traitement antiparasitaire externe sont neurologiques, digestifs ou généraux. Chez les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates et les pyréthrinoïdes, ce sont les signes neurologiques qui prédominent (Gupta 2018; Burgat-Sacaze 1993; Khan 1973; Wismer, Means 2018) : tremblements, ataxie, crises convulsives associés à une hypersalivation, éventuellement des vomissements pour les organophosphorés et les carbamates, et parfois la mort. Chez les lactones macrocycliques, une intoxication provoque les mêmes troubles neurologiques auxquels s'ajoutent une amaurose, des pertes d'équilibre, une désorientation et une dépression respiratoire (Gupta 2018).

L'amitraze propose un tableau clinique un peu différent, proche de l'action de la xylazine car il active lui aussi les récepteurs α_2 -adrénergiques (Baynes 2018). Il provoque une sédation, une dépression respiratoire et une bradycardie associées à une hyperglycémie. La roténone quant à elle est responsable aux doses toxiques d'une dépression du système nerveux central et de convulsions associées à une hypoglycémie (Gupta 2012).

En ce qui concerne les phénylpyrazolés et les néonicotinoïdes, les effets indésirables les plus courants correspondent à une réaction cutanée locale transitoire au lieu d'application, ou à des signes digestifs de type ptyalisme ou vomissements lorsqu'ils sont ingérés. Dans des cas d'ingestion massive, des signes neurologiques peuvent apparaître. Il s'agit alors d'ataxie, de tremblements voire de convulsions pour le fipronil et de signes nicotiniques pour les néonicotinoïdes (vomissements, diarrhée, léthargie, ataxie, tremblements) (Wismer, Means 2018; Gupta 2018).

Les spinosynes, les oxadiazines et les isoxazolines provoquent principalement des troubles généraux et digestifs tels que vomissements, diarrhée, anorexie et léthargie (Wismer, Means 2018; Baynes 2018). Des troubles neurologiques peuvent également survenir avec les spinosynes (ataxie, tremblements) et les isoxazolines (crises convulsives).

Les effets indésirables des IGR consistent essentiellement en des vomissements et une hypersalivation après ingestion, parfois de la léthargie. L'ingestion de méthoprène peut causer de l'ataxie et des tremblements dans de rares cas (Wismer, Means 2018).

Enfin, certains effets indésirables surviennent à cause des excipients. C'est le cas des pyréthrinoïdes en spot-on ou en pour-on, qui sont souvent formulés avec un alcool. Lors de surdosage, l'animal peut présenter des signes d'intoxication à l'alcool tels que sédation, léthargie, ataxie, hypersalivation et vomissements (Wismer, Means 2018).

4. Perception de la toxicité des antiparasitaires externes par les propriétaires d'animaux de compagnie

Depuis plusieurs décennies, les animaux de compagnie occupent une place sociale de plus en plus importante au sein des foyers et sont souvent considérés comme un membre de la famille à part entière. En lien avec ce changement de statut, les propriétaires d'animaux de compagnie sont plus attentifs à leur santé. Malgré la moindre toxicité des principes actifs utilisés aujourd'hui, il existe chez une part des propriétaires une méfiance vis-à-vis des antiparasitaires externes, considérés comme des « produits chimiques nocifs » ou des « poisons ». Cette idée est parfois relayée par de grandes enseignes. En 2018, l'enseigne de jardinerie Botanic fait parler d'elle en annonçant le retrait de ses rayons des antiparasitaires contenant du fipronil, de la perméthrine ou de la tétraméthrine, au profit de « *soins naturels* » (Béraud 2018a; 2018b).

Cette méfiance cible également les antiparasitaires externes se présentant sous forme de comprimé. Après la mise sur le marché des isoxazolines, des déclarations de pharmacovigilance ont rapporté l'apparition de troubles neurologiques chez le chien et le chat. Ces effets secondaires graves ont déclenché un tollé sur les réseaux sociaux, en particulier contre le Bravecto ND, et ont motivé la création de nombreuses pages et pétitions militant pour l'interdiction de ce médicament (*Is Bravecto Safe?* [sans date]). En réponse à ce mouvement, l'Agence Européenne des Médicaments produit en 2017 un communiqué qui indique que sur 41,6 millions de doses de Bravecto ND vendues dans le monde, 5326 cas d'effets indésirables et 1265 cas mortels ont été rapportés, sans toujours pouvoir les relier à la prise du médicament (EMA 2017). Le communiqué précise que la balance bénéfice-risque de cet antiparasitaire est toujours considérée comme acceptable, mais qu'il est recommandé de se montrer prudent quant à l'administration de fluralaner chez les chiens épileptiques.

Pour autant, la pharmacovigilance de ces dernières années donne des résultats satisfaisants. Une étude rétrospective menée sur les effets indésirables graves rapportés dans les déclarations de pharmacovigilance entre 2011 et 2015 (Schuhmacher et al. 2017) a montré que les antiparasitaires externes disponibles chez les carnivores domestiques ont globalement une bonne innocuité. En effet, les effets indésirables graves sont très rares : l'étude en a dénombré 1 sur 250 000 animaux traités, tous effets graves confondus, et la mort ne survient que pour un animal sur 650 000 traités. Ces effets indésirables graves sont en outre principalement consécutifs à une mauvaise utilisation de l'antiparasitaire externe.

B. Pour l'Homme

1. Pour le consommateur de denrées d'origine animale

Les risques pour le consommateur liés à la présence de résidus d'antiparasitaires externes dans les denrées animales sont sans conteste beaucoup plus faibles aujourd'hui qu'il y a 50 ans. C'est même la motivation première à l'origine de la loi de mai 1975 sur la pharmacie vétérinaire : veiller à la sécurité des consommateurs en encadrant la qualité des médicaments vétérinaires et leur dispensation, et en appliquant des temps d'attente pour rester en dessous des limites maximales de résidus.

À l'époque, la problématique des résidus était particulièrement marquée pour les organochlorés. La contamination des denrées animales par des organochlorés était fréquente car elle résultait à la fois des traitements antiparasitaires effectués sur les animaux et d'une contamination directe ou indirecte de l'animal par son environnement, sa ration alimentaire ou son eau d'abreuvement en raison de l'usage omniprésent des organochlorés sur les cultures et dans les élevages (Mahieu 1974; Thieulin et al. 1967; Rousseau, Pourtallier, Taliercio 1972). À titre d'exemple, certaines études font état d'une contamination à un ou plusieurs organochlorés de 60 à 92 % des échantillons de lait cru, de beurre et de fromage et de 90 % des œufs de poule collectés dans différentes régions de France (Thieulin et al. 1967; Rousseau, Pourtallier, Taliercio 1971).

De nos jours, les résidus médicamenteux sont beaucoup mieux maîtrisés. L'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) observe un très faible niveau de contamination des denrées animales en Europe. Le taux de non-conformité se situe autour de 0,3 % depuis une dizaine d'années, tout type de résidu confondu (European Food Safety Authority 2020). Sur la campagne de 2018, les carbamates et les pyréthrinoides ont compté pour 0,02 % des échantillons contaminés et il s'agit à chaque fois d'échantillons de miel. Les lactones macrocycliques dépassent les seuils de résidus autorisés dans 0,03 % des échantillons. On peut donc affirmer que le risque lié aux antiparasitaires externes est actuellement très faible pour le consommateur.

2. Pour l'utilisateur d'antiparasitaires externes

2.1. Circonstances de l'exposition

L'exposition de l'utilisateur aux substances contenues dans un antiparasitaire externe peut avoir lieu pendant son ouverture, pendant son utilisation ou après son utilisation, au contact de l'animal par exemple. Elle peut aussi intervenir accidentellement à cause de projections, d'une auto-injection ou de tout autre accident classique (Royer 2008).

Cette exposition est plus évidente pour les antiparasitaires administrés par voie externe. Lors des bains, des douches et des pulvérisations, ou même pendant l'emploi de shampooings, de sprays ou d'aérosols, l'utilisateur est principalement exposé aux insecticides en manipulant les produits concentrés à diluer, par les éclaboussures projetées par les animaux, par l'inhalation des vapeurs ou du brouillard qui se forme, ainsi que par la manipulation des animaux encore mouillés (Anses 2016).

Avec les formes pour-on et spot-on qui sont beaucoup plus utilisées de nos jours, l'utilisateur n'entre théoriquement jamais en contact avec le produit. Cependant, cela peut arriver accidentellement en cas de défaillance du matériel pour les pour-on (fuites, tuyau qui se détache du bidon, pistolet qui se bouche...) ou par des éclaboussures ou coulures au moment d'ouvrir le spot-on (Anses 2016; Bietrix 2017).

Pour des antiparasitaires se présentant sous forme solide comme les colliers, les plaquettes auriculaires ou les comprimés, le contact avec la peau est la première source d'exposition.

2.2. Conséquences d'une exposition

L'exposition peut causer des effets indésirables plus ou moins sévères chez l'utilisateur. Ces effets doivent donner lieu à une déclaration de pharmacovigilance (Royer 2008). Parmi les médicaments

vétérinaires, les antiparasitaires constituent la classe thérapeutique la plus représentée dans les déclarations de pharmacovigilance relatant des cas d'exposition humaine (Anses 2019a) : en 2018, ils représentent 37% des déclarations, dont 26,8 % pour les seuls ectoparasitocides et 7,2 % pour les endectocides, tandis que les anthelminthiques et les antiprotozoaires ne totalisent que 1,7 % des déclarations chacun. Cette part des antiparasitaires dans les déclarations est cependant à mettre également en relation avec l'importance du marché des antiparasitaires vétérinaires. Les effets indésirables rapportés sont en grande majorité des signes d'irritation en rapport avec la voie d'exposition (cutanée, oculaire ou respiratoire) (Anses 2019a).

Cependant, des cas plus graves peuvent survenir. En 1999, un propriétaire se retrouve hospitalisé pendant deux jours pour intoxication grave après avoir appliqué une lotion de dimpylate sur son chien (Vandaële 1999). Cet évènement est à l'origine quelques semaines plus tard de l'interdiction très médiatisée de différents antiparasitaires au dimpylate en vente libre. Il arrive aussi parfois que des éleveurs soient atteints de malaise après avoir traité des animaux par baignade avec des organophosphorés (Anses 2016). Les évènements de ce genre justifient l'importance de prendre en compte les expositions humaines dans l'utilisation des médicaments vétérinaires.

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

Depuis 1992, la sécurité de l'utilisateur fait partie intégrante des études préalables à l'obtention d'une AMM (Royer 2008). Les études doivent permettre d'identifier le type d'exposition potentielle et les effets indésirables qui peuvent en découler, et déterminer une dose sans effet indésirable (DSEI) pour chaque situation envisagée. L'évaluation du risque dépend du rapport de la DSEI sur la dose à laquelle l'utilisateur peut être exposé. Si le rapport est supérieur ou égal à une valeur seuil, le risque est jugé acceptable. Si le rapport est très inférieur à cette valeur seuil, le risque n'est pas acceptable et la demande d'AMM est rejetée.

Si le rapport est légèrement inférieur à la valeur seuil, des mesures de gestion du risque adaptées doivent être proposées et mentionnées dans le RCP et dans la notice d'utilisation du médicament. Il peut s'agir du port de gants ou de tout autre type d'équipement de protection individuelle, mais aussi de recommandations visant à restreindre les contacts avec l'animal (Anses 2021; Royer 2008). Ainsi, on pourra lire dans le RCP du Cliv ND, pour-on contenant du dicyclanil destiné aux ovins, de « *ne pas tondre les moutons dans les 3 mois qui suivent le traitement* » et de « *manipuler le moins possible les moutons après traitement car le produit demeure sur la toison pendant plusieurs semaines* ». Chez les animaux de compagnie, on pourra lire dans le RCP du Frontline ND spot-on de « *ne pas manipuler les animaux traités et ne pas autoriser les enfants à jouer avec les animaux traités jusqu'à ce que le site d'application soit sec* » et il est recommandé que « *les animaux récemment traités ne soient pas autorisés à dormir avec les propriétaires, surtout les enfants* » (Anses 2021).

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

Ces précautions d'emploi ne sont cependant pas toujours respectées (Anses 2016; 2019a; 2019b), soit parce que les mesures ou le port de l'équipement de protection sont jugés trop contraignants, notamment lorsque l'utilisateur sous-estime les risques, soit tout simplement par ignorance. En 2018,

le médicament Bravecto ND spot-on est de loin le premier médicament évoqué dans les rapports de pharmacovigilance, le plus souvent pour des effets indésirables par survenus contact cutané ou ingestion lorsque l'utilisateur cherche à retirer le capuchon, parfois avec les dents (Anses 2019a). Or la notice du médicament explique que le spot-on est doté d'un système « twist and use » et que par conséquent le capuchon ne s'enlève pas. Une campagne d'information pour sensibiliser les utilisateurs au fonctionnement de ce spot-on a dû être menée par le laboratoire qui le commercialise.

Malgré un meilleur encadrement aujourd'hui de la gestion des risques pour l'utilisateur, la difficulté reste donc de s'assurer qu'il soit bien informé et d'obtenir sa coopération pour réduire son exposition aux substances antiparasitaires. Le vétérinaire occupe une place privilégiée pour la dispensation des informations nécessaires et a donc un rôle important à jouer. À l'inverse, l'utilisateur ne pourra pas bénéficier de ces conseils s'il achète un antiparasitaire externe disponible en animalerie ou en grande surface.

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 2008).

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 2008). Il faut ensuite attendre 1997 pour que le Comité des médicaments à usage vétérinaire (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 bénéfice-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 2008). 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. Procédure d'étude de l'impact écotoxicologique

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 22. On notera que les spécialités à destination des animaux de compagnie sont toujours exemptées d'études écotoxicologiques au premier abord car les volumes de principes actifs du marché des animaux de compagnie sont plus faibles que pour les 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 2008; Amar 2015). À l'inverse, 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.

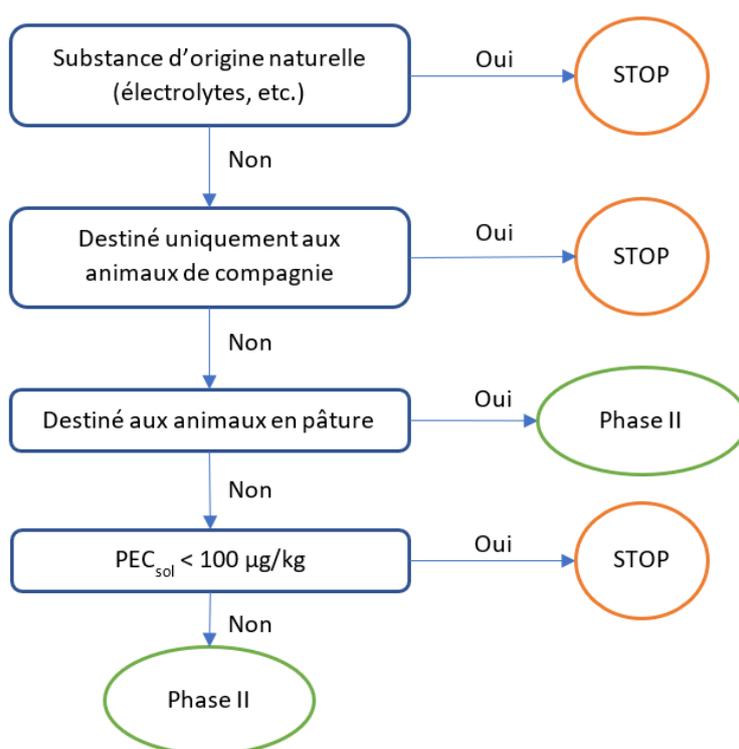


Figure 22 : Version simplifiée de l'arbre décisionnel de la Phase I pour les antiparasitaires selon la ligne directrice 6 du VICH, d'après A.-M. IMBS-VIALLET

La phase deux concerne ensuite l'évaluation du danger associé à ces expositions et est subdivisée en deux étapes, le « Tier A » puis le « Tier 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 2008; 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 (CL_{50}), 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 :

$$RQ = \frac{PEC}{PNEC}$$

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, 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 de recherches approfondies (Imbs-Viallet 2008).

1.3. Cas particulier des substances dites « extrêmement 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 2018b) :

- 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 2018b).

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 2018b). 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 garde 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 2018a; Igoho-Moradel 2017).

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

2.1. Les familles d'antiparasitaires externes incriminées

À cause de leur caractère intrinsèquement biocide, les antiparasitaires externes ont tous un potentiel effet toxique sur l'environnement car les parasites visés sont taxonomiquement proches d'autres espèces non-cibles naturellement présentes dans l'environnement (Lumaret, Kadiri 2018a). Aucun des antiparasitaires externes employés jusqu'à aujourd'hui n'a la spécificité requise pour ne tuer que les insectes et acariens d'intérêt vétérinaire.

Les organochlorés sont les premiers antiparasitaires externes dont l'écotoxicité a été reconnue. Depuis la fin des années 1990, ils sont classés par la convention de Stockholm parmi les Polluants Organiques Persistants (POP), une liste de composés organiques bioaccumulables et toxiques pour l'Homme et la faune sauvage, qui persistent dans l'environnement pendant plusieurs années et qui sont extrêmement mobiles et diffusent sur de très longues distances (Stockholm Convention 2019). Des effets écotoxiques sont également reconnus chez les organophosphorés, l'amitrazole, les pyréthrinoïdes, les inhibiteurs de croissance, et les lactones macrocycliques (Pioz, Vidau 2018; Beynon 2012). Ces familles sont celles que l'on rencontre classiquement dans l'arsenal thérapeutique des animaux de production, leur impact environnemental a donc été mieux étudié que les antiparasitaires externes disponibles chez les carnivores exclusivement, en accord avec la législation. On sait

cependant grâce à leur emploi en tant que phytosanitaires que le fipronil et les néonicotinoïdes se montrent très toxiques pour les insectes et les organismes aquatiques (Beynon 2012).

Les lactones macrocycliques sont les plus étudiées actuellement car elles peuvent correspondre aux critères PBT ; la moxidectine est d'ailleurs officiellement catégorisée comme PBT par l'EMA en 2017 (Lumaret, Kadiri 2018b; Igoho-Moradel 2017). En revanche, l'importance de l'impact des organophosphorés, de l'amitraz et des IGR sur la faune coprophage est mal connue (Beynon 2012).

L'écotoxicité est variable selon les différentes molécules, y compris au sein d'une même famille. Chez les endectocides, le classement par ordre décroissant de toxicité sur les organismes coprophages donne l'abamectine, la doramectine, l'ivermectine, l'éprinomectine et enfin la moxidectine (Pioz, Vidau 2018). Chez les pyréthriinoïdes, c'est la deltaméthrine qui est la plus toxique (Beynon 2012). La forme galénique employée influence elle aussi la toxicité. Parmi les présentations par voie externe, si on ne s'intéresse qu'aux effets sur les coprophages, le pour-on est plus toxique que les sprays, les bains et les douches, qui sont eux-mêmes plus toxiques que les plaquettes auriculaires (Pioz, Vidau 2018). Cela s'explique par le fait que les résidus contenus dans les fèces atteignent un pic beaucoup plus élevé avec les formes topiques, et en particulier les pour-on, par rapport aux autres voies d'administration.

Enfin, la persistance est un autre paramètre à prendre en compte pour évaluer la toxicité. Elle est variable selon le type de sol ou en fonction de la saison (Zaninotto 2018). Elle est particulièrement longue pour les endectocides (jusqu'à plus de 200 jours pour l'ivermectine) tandis que celle des organophosphorés peut se montrer relativement courte (de l'ordre de la semaine pour le phoxime).

2.2. Les modes de contamination de l'environnement

La contamination de l'environnement (sols et cours d'eau) a de nombreuses sources et est devenue de plus en plus remarquée ces dernières décennies, au point de considérer les antiparasitaires (et plus largement les médicaments vétérinaires) comme des contaminants émergents (Pioz, Vidau 2018).

L'origine la plus évidente est celle de l'antiparasitaire externe directement répandu dans l'environnement. Il peut s'agir d'une pratique courante inhérente au mode d'élevage, comme c'est le cas en aquaculture (Lumaret, Kadiri 2018a). En élevage ovin, la vidange des bains insecticides est un problème : ils contiennent une quantité énorme de principe actif, le plus souvent un organophosphoré ou un pyréthriinoïde, et représentent donc une source de pollution majeure de l'environnement (Junquera 2021; Beynon 2012). Pour réduire la toxicité des bains, il a pu être recommandé d'attendre deux semaines avant de vider la baignoire pour laisser le temps au principe actif de se dégrader en partie sous l'action des UV du soleil (Anses 2016), ou bien de verser de la chaux dans le bain pour accélérer la dégradation (Junquera 2021). Les eaux résiduelles doivent ensuite être épandues en respectant une concentration maximale de produit à l'hectare. Ces recommandations ne sont pas toujours suivies et le bain est alors vidé soit au pied de la baignoire, soit directement dans un cours d'eau ou dans un système de collecte des eaux usées (Beynon 2012). Plusieurs accidents écotoxiques graves de ce genre au Royaume-Uni ont conduit à l'interdiction des bains de pyréthriinoïdes en 2010 dans ce pays (Beynon 2012).

Les antiparasitaires se présentant en solution externe (bains, douches à haute ou basse pression, pulvérisations) constituent une autre source de contamination directe des sols et des surfaces par l'intermédiaire d'éclaboussures, de microgouttelettes, ou de ruissellement de la solution depuis le pelage des animaux (Zaninotto 2018). La contamination des sols peut également se faire via l'excrétion du principe actif par voie urinaire (principalement les organophosphorés et le dicyclanil) ou fécale (pyréthrinoides, lactones macrocycliques) sous forme non métabolisée (Pioz, Vidau 2018; Beynon 2012).

La contamination indirecte des sols et des points d'eau intervient d'une part par l'épandage de fumier ou de lisier contenant les fèces d'animaux traités, et d'autre part par le lessivage des pour-on, ou des surfaces traitées par un biocide (Lumaret, Kadiri 2018a; Pioz, Vidau 2018). Étant donné que le dicyclanil persiste longtemps dans la toison des ovins, la laine peut aussi être une source de contamination (Zaninotto 2018).

La Figure 23 ci-dessous présente un schéma récapitulatif des différentes sources de contamination de l'environnement par les antiparasitaires externes.

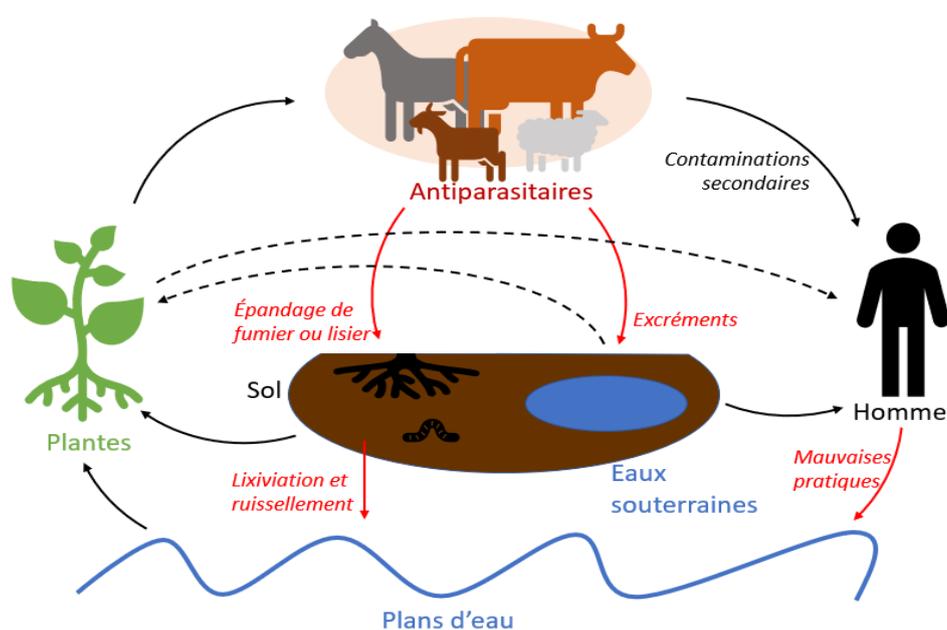


Figure 23 : Transfert des antiparasitaires à travers les différents compartiments de l'écosystème, d'après LUMARET et KADIRI (2008). Source : Louise KERBRAT.

2.3. Conséquences sur la faune non-cible

La mortalité des organismes directement exposés constitue la première conséquence de la contamination de l'environnement. Pendant l'hiver 2008-2009, un épisode de forte mortalité des ruches est observé en Ariège à la suite d'une campagne de désinsectisation obligatoire imposée pour lutter contre les culicoïdes vecteurs de la fièvre catarrhale ovine (Zaninotto 2018; Vidal-Naquet 2009).

Dans les pâtures, les insectes coprophages sont particulièrement touchés par les antiparasitaires externes qui persistent dans les bouses, en particulier par les endectocides et les pyréthrinoides

(Lumaret, Kadiri 2018a). La voie d'administration influence la quantité de résidus dans les bouses : à cause de l'ingestion par léchage, l'administration d'un pour-on d'endectocide peut donner lieu à une concentration initiale dans les bouses jusqu'à dix fois plus élevée que pour le même principe actif administré par injection (Mercadier 2006). L'administration d'un pour-on d'endectocide entraîne la mortalité de 90 % des larves de bousiers durant la première semaine après traitement, et de 50 % durant la deuxième semaine. Aux doses entraînant une toxicité chronique, les endectocides peuvent aussi être à l'origine d'un affaiblissement des bousiers adultes et de la diminution de leur fertilité.

Dans les cours d'eau, ce sont les organismes filtreurs qui sont les plus exposés car ils accumulent les particules organiques sur lesquelles les endectocides restent fixés (Lumaret, Kadiri 2018a).

D'autres organismes invertébrés sont concernés. Les insectes pollinisateurs sont exposés lorsqu'ils entrent en contact avec une plante contaminée (Pioz, Vidau 2018). Ils sont aussi attirés par la base sucrée présente dans les biocides utilisés pour la désinsectisation des bâtiments ou des fosses à lisier. Tous les organismes invertébrés qui pondent au niveau du sol sont également susceptibles d'être victimes des résidus d'insecticides.

À cause de la surmortalité liée aux antiparasitaires externes chez les insectes, les autres étages du réseau trophique sont affectés. Moins d'insectes signifie moins de proie pour de nombreux oiseaux et mammifères (hérissons, taupes, musaraignes, chauves-souris...) (Zaninotto 2018; Lumaret, Kadiri 2018a). Par ailleurs, la qualité des pâtures pâtit de la diminution du nombre de bousiers et de la faune du sol : les fèces persistent plus longtemps donc la surface utile des pâtures diminue à cause des refus, les sols s'appauvrissent, les graines ne sont plus enfouies, les mouches prolifèrent en l'absence de compétition sur les bouses et la charge parasitaire exercée par les larves de nématodes augmente, car les bousiers ne sont plus là pour transporter les acariens qui se nourrissent de ces larves (Lumaret, Kadiri 2018a). C'est donc finalement tout l'écosystème qui est impacté.

2.4. Le rôle des antiparasitaires externes des animaux de compagnie

Jusqu'à présent, l'impact des antiparasitaires externes des animaux de compagnie sur l'environnement est resté peu approfondi car il est considéré comme négligeable en comparaison de celui des animaux de rente (CVMP 2020). Or cette idée commence à être remise en question depuis peu de temps par la communauté scientifique pour plusieurs raisons : les animaux domestiques sont de plus en plus nombreux et de plus en plus régulièrement traités contre les parasites externes, et les principes actifs disponibles sont hautement toxiques pour les organismes aquatiques et les insectes non cibles (CVMP 2020; Little, Boxall 2020).

En particulier, la contamination potentielle des cours d'eau par les spot-on inquiète. Plusieurs études récentes alertent sur la présence de fipronil et de ses métabolites et d'imidaclopride dans les rivières des États-Unis (Teerlink, Hernandez, Budd 2017; Sadaria et al. 2017) et du Royaume-Uni (Perkins et al. 2021). L'implication des antiparasitaires externes vétérinaires est initialement controversée à cause de l'emploi de ces mêmes molécules en agriculture, mais la persistance de taux élevés dans les cours d'eau plusieurs années après l'interdiction de ces deux molécules au Royaume-Uni (2015 pour le fipronil, 2016 pour l'imidaclopride) et la pollution plus élevée directement à proximité des stations d'épuration interpelle et évoque plutôt une origine domestique. Les quantités enregistrées dépassent fréquemment les seuils de toxicité chronique pour les organismes aquatiques. La contamination pourrait se produire en baignant les animaux traités, ou par le lavage des mains des

propriétaires ou des couchages contaminés. Il est cependant impossible à l'heure actuelle d'établir avec certitude la part de cette pollution due aux seuls antiparasitaires externes, car le fipronil et l'imidaclopride sont également présents dans des pesticides et produits phytosanitaires domestiques en vente libre.

La couverture antiparasitaire prophylactique constante et systématique pour tous les animaux commence à être pointée du doigt, aussi bien pour des questions d'écotoxicité que de sélection de résistances (Little, Boxall 2020). Le retour vers une approche plus ciblée pourrait se faire en basant le schéma prophylactique sur la notion de risque. Mais il est devenu plus compliqué aujourd'hui de réaliser des traitements ciblés en raison de la généralisation des antiparasitaires externes à large spectre, désormais souvent associés avec un antiparasitaire interne (Tarr 2020). Quoiqu'il en soit, il est probable que la philosophie de la lutte contre les ectoparasites des animaux de compagnie doive changer dans les années à venir.

Les connaissances sur l'impact environnemental des antiparasitaires externes des animaux de compagnie étant encore très restreintes, une consultation publique a été menée en 2020 par l'EMA en vue de débiter un travail de réflexion sur le sujet (CVMP 2020). Le CVMP rendra un avis dans les mois à venir en s'appuyant sur l'évolution de l'utilisation des antiparasitaires externes chez les carnivores depuis les années 2000, sur les nouvelles données disponibles sur leur impact environnemental, et sur les conséquences que l'on peut attendre de la mise en place de mesures de gestion du risque.

3. Conclusion sur l'évolution de l'écotoxicité des antiparasitaires externes

Le progrès le plus notable en matière d'écotoxicité chez les antiparasitaires externes correspond à la prise de conscience de l'existence de ce risque et de l'intégration de l'étude de ce risque dans les conditions d'obtention d'une AMM. Le respect de la réglementation doit permettre de diminuer l'impact environnemental des antiparasitaires externes en anticipant leur comportement dans l'environnement et en instaurant des mesures adéquates de réduction de l'exposition, ainsi qu'en interdisant les spécialités dont le niveau de sécurité est insuffisant.

Mais la situation actuelle n'est pas idéale pour autant. L'utilisation des antiparasitaires externes dans de mauvaises conditions sans respecter les précautions d'emploi constitue un danger. Les principes actifs d'aujourd'hui ne sont pas dénués de toxicité environnementale et les lactones macrocycliques possèdent même les caractéristiques requises pour être classées PBT. Certaines formes galéniques comme les bains ou les pour-on sont plus à risque que les autres. C'est pourquoi l'écotoxicité des antiparasitaires externes doit aussi être minimisée par une utilisation raisonnée.

III. LA RÉSISTANCE AUX ANTIPARASITAIRES EXTERNES

A. Définition

Comme pour les antibiotiques, l'usage des insecticides et acaricides a fait émerger des cas de chimiorésistance chez les arthropodes. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la résistance aux insecticides comme « *un trait héréditaire qui confère une tolérance accrue vis-à-vis d'un pesticide ou d'un groupe de pesticides, de sorte que les individus résistants survivent à une concentration du ou des produits expérimentés qui est normalement létale pour leur espèce* » (WHO Expert Committee on Vector Biology and Control 1992). Pour affirmer l'existence d'un phénomène de résistance, le seuil de 20 % de survivants a été retenu par l'OMS.

Cette chimiorésistance apparaît à la faveur d'une mutation génétique spontanée. C'est l'usage répété d'un insecticide qui permet de révéler la résistance en éliminant les individus sensibles et en sélectionnant les individus résistants (Beugnet, Kerboeuf 1997). Chez les arthropodes, les mécanismes de résistance se manifestent de plusieurs façons. Il peut s'agir de modifications quantitatives ou qualitatives des récepteurs cibles, d'une modification du métabolisme qui augmente la détoxification de l'antiparasitaire, d'une réduction de l'absorption de l'insecticide à travers la cuticule, ou bien d'une modification comportementale qui pousse le parasite à éviter ou écourter le contact avec l'antiparasitaire (Beugnet, Kerboeuf 1997; Bellon 1972; Liénard, Franc, Bouhsira 2018).

La réversion d'une résistance, c'est-à-dire le retour à la sensibilité, peut intervenir tant qu'un allèle de résistance n'est pas stabilisé au sein d'une population de parasites. Le retrait de la pression de sélection exercée par l'insecticide concerné peut alors faire diminuer la prévalence de l'allèle de résistance. À l'inverse, si l'allèle de résistance est présent chez la majorité des individus, la réversion n'a pas lieu et la réintroduction de l'insecticide sera un échec thérapeutique, même s'il a été abandonné pendant plusieurs années (Beugnet, Kerboeuf 1997; Bellon 1972).

La sélection de résistances est par définition inévitable. Tout l'enjeu repose sur le retardement et la limitation de l'apparition de ces résistances.

B. Évolution des cas de résistance chez les arthropodes

1. Contexte et situation dans les années 1970

Lorsque les années 1970 débutent, cela fait 30 ans que les antiparasitaires « nouvelle génération » issus de la chimie organique sont utilisés. Durant la période d'après-guerre, les insecticides sont intensément employés dans l'environnement lors de grandes campagnes antivectorielles afin de protéger l'homme de maladies telles que le paludisme, la trypanosomiase, la filariose ou la fièvre jaune (Bellon 1972). Les mouches font aussi l'objet d'une lutte systématique dans le milieu extérieur (Chauvin 1993). Les premiers cas de résistance sont observés dès 1945 dans le monde et leur nombre est en constante augmentation.

En 1970, de nombreuses espèces de parasites ont développé une résistance à l'égard des organochlorés, en particulier du D.D.T. ou de la dieldrine : tiques, poux de l'homme, punaises de lit, mouches, moustiques, simuliés... Les muscides, les culicidés, les anophèles et les tiques du genre *Boophilus sp.* sont de loin les plus représentés (Bellon 1972; Gevrey 1988). Ces populations résistantes sont souvent rencontrées dans les pays tropicaux (Afrique, Amérique du Sud, Australie et Nouvelle-Zélande) où les insecticides sont beaucoup plus utilisés qu'en région tempérée, en raison d'un climat plus propice à la multiplication des arthropodes vecteurs (Beugnet, Kerboeuf 1997; Bellon 1972; Chauvin 1993).

Mais l'hémisphère Sud n'est pas la seule zone géographique touchée. Des souches de parasites résistants aux organochlorés, aux organophosphorés ou aux carbamates sont observées un peu partout dans le monde à un degré moindre, y compris en Europe de l'Ouest où les problèmes de résistance concernent essentiellement les mouches (*Lucilia sericata*, *Musca domestica*, stomoxes) et le pou de l'homme (Bellon 1972). En ce qui concerne le pyrèthre, les pyréthrinés et la roténone, les cas de résistance sont très rares (Marhic 1973).

Ces résistances apparaissent en peu de temps. Le D.D.T. est le premier insecticide massivement utilisé et est commercialisé à partir de 1943 (Chauvin 1993). Chez la plupart des arthropodes, les populations résistantes aux organochlorés apparaissent dans le courant des années 1950, après cinq à dix ans d'utilisation (Bellon 1972; Gevrey 1988). Chez les mouches, le cycle de vie très court accélère la sélection des individus résistants. Des études menées en Suède et au Danemark montrent que des populations de mouches résistantes au D.D.T. émergent en 1 et 3 ans respectivement. Le D.D.T. est alors remplacé par le chlordane et le H.C.H. contre lesquels des résistances se développent en neuf mois. En 1952, tous les organochlorés sont inefficaces contre les mouches dans ces deux pays (Bellon 1972). L'histoire se répète ensuite avec les organophosphorés et les carbamates, avec en outre des résistances croisées entre ces deux familles (Bellon 1972; Marhic 1973).

Les résistances chez les arthropodes vecteurs sont assez bien décrites dans les pays chauds, mais les résistances chez les poux, les puces et les agents de gale d'intérêt vétérinaire sont mal connues. Une résistance au lindane de certaines populations de *Damalinia ovis* est rapportées en Australie en 1966 (Chauvin 1993; Gevrey 1988). Les études concernant la France sont rares.

La problématique de la résistance aux pesticides se faisant de plus en plus omniprésente, la communauté scientifique met progressivement en avant la nécessité de rationaliser l'usage des insecticides en les employant aux moments les plus stratégiques. Outre la recherche de nouveaux principes actifs, la recherche commence également à se tourner vers des méthodes de lutte alternatives telles que la lutte génétique et la lutte biologique, à savoir la destruction des habitats et le recours à des espèces prédatrices ou des agents pathogènes des arthropodes vecteurs (Bellon 1972).

2. Situation actuelle

Au fur et à mesure que de nouvelles classes d'insecticides et d'acaricides sont découvertes, de nouvelles résistances apparaissent dans les populations d'arthropodes. En 2018, l'EMA produit un rapport qui fait l'état des lieux des phénomènes de résistance chez les ectoparasites en Europe (CVMP

2018). Aujourd'hui encore, les données sur la chimiorésistance des arthropodes en Europe restent très incomplètes.

2.1. Résistances chez les acariens

En Espagne, des souches de tiques *Rhipicephalus sanguineus* montrent une forte résistance à la deltaméthrine. D'autres présentent une résistance variable au propoxur. Aucune résistance n'a pour le moment été rapportée dans les population de tiques infestant les bovins.

Chez *Dermanyssus gallinae*, des cas de résistance aux pyréthriinoïdes ont été rapportés en France, en Suède et en Italie, ainsi que quelques résistances aux carbamates en Italie.

Des populations italiennes de *Varroa destructor* ont développé depuis les années 1990 une résistance à la fluméthrine et au tau-fluvalinate. Cette résistance est aujourd'hui répandue à travers toute l'Europe, dont la France.

Au Royaume-Uni, plusieurs cas de résistances ont été rapportés chez *Psoroptes ovis* contre des organophosphorés (propétamphos) ou des pyréthriinoïdes (fluméthrine et cyperméthrine). Certaines populations seraient aussi résistantes à la moxidectine (CVMP 2018).

2.2. Résistances chez les insectes

Concernant *Damalinia ovis*, des résistances aux organochlorés ont été signalées au Royaume-Uni. Des souches de poux broyeur résistantes aux pyréthriinoïdes ont été observées en Angleterre et en France, mais c'est surtout en Australie et en Nouvelle-Zélande que les résistances aux pyréthriinoïdes sont les plus marquées. Par ailleurs, des résistances de *Damalinia ovis* vis-à-vis de différents inhibiteurs de croissance, dont le dicyclanil, ont été remarquées dans ces deux pays (CVMP 2018; Sales, Suann, Koeford 2020).

Des résistances aux organochlorés, aux organophosphorés, aux carbamates et aux pyréthriinoïdes ont été rapportées chez les puces du genre *Ctenocephalides sp.*, surtout aux États-Unis et au Royaume-Uni. La majorité des souches étudiées sont porteuses d'une mutation responsable d'une résistance aux pyréthriinoïdes (CVMP 2018; Rust 2016). La réalisation d'une étude à grande échelle en Europe et aux États-Unis entre 2002 et 2012 n'a mis en évidence aucun cas de résistance à l'imidaclopride. Concernant le fipronil et le spinosad, certaines souches ont une sensibilité réduite sans pouvoir parler de résistance pour autant (Rust 2016). Les échecs thérapeutiques semblent donc davantage consécutifs à des traitements antiparasitaires mal conduits qu'à des phénomènes de résistance, pour ce qui est des molécules récentes (Rust 2016; Bourdoiseau 2015).

Chez les mouches, des souches de *Musca domestica* résistantes aux organophosphorés, aux pyréthriinoïdes, aux néonicotinoïdes, aux IGR (cyromazine, diflubenzuron) ou au spinosad ont été observées en Europe de l'Ouest (CVMP 2018). Une résistance à la deltaméthrine et au fenvalérate a été mise en évidence dans plusieurs populations de stomoxes en France et en Allemagne.

Enfin, les études portant sur les culicidés et les phlébotomes en Europe sont très peu nombreuses. Il existerait quelques populations résistantes aux pyréthriinoïdes dans l'Est du pourtour méditerranéen, mais le niveau global de prévalence des résistances est supposé faible (CVMP 2018).

À ce jour, il n'existe pas de programme de surveillance systématique des résistances chez les ectoparasites en Europe, en dehors d'un programme allemand qui suit les résistances apparaissant dans les populations de *Stomoxys calcitrans* et *Musca domestica* (CVMP 2018). Par ailleurs, les déclarations de pharmacovigilance pour défaut d'efficacité d'un antiparasitaire externe ne sont pas systématiquement réalisées. Il est donc difficile d'obtenir une appréciation globale de l'importance des résistances chez les arthropodes en Europe en raison des études très parcellaires. Ce manque d'information représente indubitablement un frein à l'établissement d'une stratégie de lutte contre l'émergence des résistances. Concernant les animaux de production, même si le besoin de nouvelles molécules insecticides n'est pas aussi marqué aujourd'hui que celui de trouver de nouveaux principes actifs efficaces contre les strongles digestifs des ruminants, les quelques molécules autorisées actuellement vont petit à petit perdre de leur efficacité.

En conclusion de cette deuxième partie, des progrès ont effectivement été faits en matière d'efficacité, de formes galéniques et de possibilités de traitement, ainsi qu'en matière de toxicité pour les animaux traités, pour l'Homme et pour l'environnement. L'écotoxicité des antiparasitaires externes vétérinaires reste cependant un challenge pour les décennies à venir, au même titre que la progression des résistances.

TROISIÈME PARTIE

CINQUANTE ANS D'ÉVOLUTION : ET APRÈS ?

À l'heure actuelle, la nécessité de limiter la progression des résistances et de réduire notre impact sur les écosystèmes sont deux enjeux majeurs dans le domaine des antiparasitaires externes. Ces enjeux sont d'autant plus importants que le changement climatique risque d'intensifier la lutte contre les parasites. Ce dernier est en effet responsable de l'augmentation de la densité des populations de parasites, d'une modification de leur répartition et d'un allongement de leur période d'activité, tout en favorisant la diffusion de maladies vectorielles (Beugnet, Chalvet-Monfray 2013; Wall et al. 2011). Cette troisième et dernière partie présente les modifications d'usage des antiparasitaires externes et l'ensemble des méthodes complémentaires envisageables pour le futur de la lutte antiparasitaire.

I. RÉSISTANCES ET ÉCOTOXICITÉ : COMMENT ALLER PLUS LOIN ?

Un changement de philosophie s'est progressivement opéré durant ces dernières décennies. Quand les antiparasitaires de synthèse ont commencé à être employés, leur efficacité était telle que la gestion du parasitisme se résumait principalement à une utilisation massive et systématique d'insecticides. Bien que cette méthode ait dans un premier temps permis de grandes avancées en élevage, en agriculture et dans la lutte antivectorielle, les parasites n'ont pas été éradiqués pour autant, des résistances sont rapidement apparues et les conséquences pour l'environnement ont fini par être reconnues. Dès lors, il a fallu repenser la lutte contre les ectoparasites.

A. Retarder l'apparition des résistances

Puisque l'emploi des antiparasitaires participe à la sélection des individus résistants, il est important de respecter de bonnes pratiques pour limiter les impacts de ce phénomène. L'idée d'une utilisation raisonnée des antiparasitaires externes n'est pas nouvelle : de telles recommandations étaient déjà faites dans les années 1980 (Gevrey 1988). Elles sont appliquées essentiellement chez les animaux de rente. En comparaison, le sujet est très peu abordé chez les animaux de compagnie et les propriétaires y sont peu sensibilisés, voire pas du tout. Il n'existe pas à proprement parler de ligne de conduite à suivre chez les carnivores domestiques spécifiquement en vue de limiter les résistances (ESCCAP 2018), bien que les grands principes leur soient transposables.

Les différentes recommandations ont toutes pour objectif de diminuer la pression de sélection exercée sur les arthropodes parasites (Beugnet, Kerboeuf 1997; Liénard, Franc, Bouhsira 2018; Gevrey 1988). La plus évidente est de traiter le moins souvent possible afin de ne pas exposer les parasites plus que nécessaire et de ne pas multiplier les épisodes de sélection des individus résistants. Il s'agira par exemple de ne traiter les animaux contre les mouches que lorsque le nombre de mouches est suffisamment important pour causer des pertes économiques (Liénard, Franc, Bouhsira 2018).

Par ailleurs, il est important d'obtenir une estimation précise du poids des animaux à traiter, ce qui permet d'utiliser la bonne dose d'antiparasitaire. En pratique, cela revient à faire des lots d'animaux de poids homogène et de traiter le lot en se basant sur le poids des animaux les plus lourds. Le but est d'éviter le sous-dosage : l'administration de principes actifs à dose sub-létale favorise grandement la sélection de résistances (Beugnet, Kerboeuf 1997).

Il est également recommandé d'alterner ou d'associer des principes actifs dont les modes d'action sont différents. Ce principe se base sur la faible probabilité qu'un individu soit multirésistant et permet d'éliminer les parasites qui seraient résistants à l'un ou l'autre des principes actifs. L'alternance entre les molécules peut se faire d'une année sur l'autre. Dans certains cas, les associations de molécules ont un effet synergique, comme c'est le cas de la deltaméthrine associée à l'amitraze (Liénard, Franc, Bouhsira 2018). Un principe actif peut également être employé avec un synergiste, par exemple les pyréthriinoïdes en association avec le pipéronyl butoxyde (Liénard, Franc, Bouhsira 2018; Gevrey 1988). Ce dernier permet d'améliorer l'efficacité des pyréthriinoïdes chez les parasites ayant développé une résistance reposant sur un mécanisme métabolique en inhibant les enzymes de détoxification.

Pour finir, il est possible de réduire le nombre de traitements antiparasitaires nécessaires en recourant à d'autres méthodes complémentaires qui participent au contrôle des populations de parasites. La combinaison des antiparasitaires externes et de ces diverses modalités correspond à un principe très actuel : la lutte intégrée.

B. La lutte antiparasitaire intégrée

1. Définition

La lutte antiparasitaire intégrée correspond à une approche raisonnée multimodale du contrôle des parasites. Elle associe de façon complémentaire des moyens chimiques conventionnels à des moyens ou méthodes non chimiques, tout en cherchant à être économiquement et écologiquement durable (Bram 1994; Sangster 2001). Ce concept initialement pensé pour les cultures agricoles est aussi applicable aux parasites d'intérêt vétérinaire. C'est un modèle qui s'impose petit à petit en réponse à la réduction du nombre de molécules antiparasitaires autorisées chez les animaux de rente, au développement des résistances et à la prise de conscience croissante des conséquences environnementales. C'est à la suite de ce constat que l'emploi des pesticides et des antiparasitaires a commencé à changer, en passant d'un modèle de contrôle basé uniquement sur l'usage des insecticides à un modèle plus raisonné et diversifié.

La lutte intégrée repose donc sur plusieurs volets (Bram 1994; Sangster 2001) : un contrôle chimique obtenu par l'utilisation d'antiparasitaires conventionnels ou issus de la botanique, mais aussi de nombreuses méthodes alternatives, comme le contrôle biologique par divers organismes vivants, la vaccination, diverses pratiques d'élevages et mesures zootechniques, ou encore l'organisation de plans de lutte à l'échelle régionale ou nationale.

2. Pratiques d'élevage et mesures de gestion collective

Il existe de nombreuses mesures préventives et méthodes de gestion que l'éleveur peut choisir d'appliquer sur son exploitation pour contrôler les ectoparasites. D'autres ont une dimension collective et doivent être coordonnées à une échelle plus large par d'autres acteurs.

2.1. Le piégeage des diptères et gestion des lieux de reproduction

La bonne connaissance des cycles et de la biologie des parasites permet de concevoir des méthodes mécaniques de contrôle des populations de parasites, en ciblant en particulier les lieux de reproduction des parasites pour y détruire les œufs et stades immatures, et en installant des pièges pour capturer les adultes. Ces mesures concernent avant tout les parasites temporaires ou facultatifs et les parasites responsables de nuisance, dont les mouches.

Concernant les mouches, les pièges sont de différentes natures et s'adaptent à la biologie de l'espèce visée. Certains peuvent être de conception relativement simple, comme les pièges électriques émettant une lumière UV placés dans les bâtiments ou les bandes collantes tendues au-dessus des cornadis (Jacquet et al. 2015). D'autres sont plus complexes, comme le piège Nzi qui permet de capturer les taons à proximité des pâtures (Lantuejoul 2015; Jacquet et al. 2015). Ce type de piège est constitué d'un pan de tissu bleu phtalogène qui renvoie une longueur d'onde particulière visuellement attractive pour les tabanidés. La forme du piège évoque celle d'un bovin et une cage de capture est placée en son centre. L'attractivité visuelle du piège peut être complétée par une attractivité olfactive en plaçant un récipient contenant de l'urine vieillie de vache sous le piège. Le piège Nzi présente une bonne efficacité et permet de capturer un très grand nombre de taons (Jacquet et al. 2015). On peut également imaginer la mise en place sur le pourtour des pâtures de barrières-filets, soit imprégnées d'insecticide, soit parcourues par un courant électrique (Durel et al. 2015). La hauteur des filets est à adapter en fonction de l'espèce ciblée (un mètre contre les stomoxes, trois mètres contre les culicoïdes).

Dans un élevage, le fumier constitue un très bon milieu de reproduction pour les mouches, notamment les stomoxes (Durel et al. 2015; Jacquet et al. 2015). Des conditions similaires peuvent s'installer autour des râteliers à foin lorsque le foin tombe au sol et se mélange aux bouses. Le maintien d'une bonne hygiène des bâtiments d'élevage et des pâtures permet de restreindre les lieux de vie et de reproduction des mouches. Il est recommandé de déplacer régulièrement les râteliers dans les pâtures pour permettre à ce mélange de sécher au soleil et d'empêcher les mouches de s'y développer (Jacquet et al. 2015; Liénard, Franc, Bouhsira 2018). Le fumier produit en stabulation doit être régulièrement empilé sur un tas afin d'enfouir les œufs et les larves qui s'y développent. Les stades immatures sont tués par le dégagement d'énergie thermique au cœur du fumier. Cette production de chaleur peut être amplifiée en couvrant le tas de fumier par une bâche noire en plastique (Jacquet et al. 2015; Durel et al. 2015). Il est également possible de contrôler les stades immatures en épandant des larvicides (le plus souvent des régulateurs de croissance) sur les litières et sur les zones de stockage du fumier ou du lisier (Liénard, Franc, Bouhsira 2018).

2.2. La sélection de lignées d'animaux résistants aux parasites

Dans les régions où la pression parasitaire est élevée, la sélection de lignées d'animaux génétiquement résistants aux ectoparasites peut se montrer intéressante pour diminuer les pertes économiques et dépendre moins fortement des traitements antiparasitaires externes.

En Australie par exemple, où les tiques posent un véritable problème, les troupeaux de bovins sont principalement composés de zébus *Bos indicus* et de croisés *Bos indicus* x *Bos taurus* car les zébus sont naturellement plus résistants aux tiques que les vaches, mais sont de moins bons producteurs (Frisch, O'Neill, Kelly 2000). Des travaux ont visé à obtenir des animaux possédant à la fois de bonnes

performances zootechniques et une résistance aux tiques. Ils se sont portés sur la race Belmont Adaptaur, une race de *Bos taurus* de type européenne chez laquelle il existe une résistance génétique innée aux tiques, contrairement aux autres lignées européennes. Les travaux de sélection effectués durant les années 1980 et 1990 sur cette race ont permis de diviser par deux le nombre de traitements antiparasitaires externes nécessaires à l'année. D'autres études ont également été menées chez les ovins de race Mérinos sur la résistance aux myiases à *Lucilia cuprina* par la sélection de certaines caractéristiques de la toison ou de la peau (Raadsma, Gray, Woolaston 1998).

En Europe, la sélection d'une résistance génétique montre cependant peu d'intérêt actuellement chez les bovins. En effet, cela impliquerait d'importantes modifications dans le patrimoine génétique des races qui pourraient impacter négativement la productivité des animaux (Durel et al. 2015). À l'heure actuelle, le bénéfice qui pourrait être gagné en sélectionnant des animaux plus résistants n'apparaît pas suffisant pour compenser la baisse de productivité.

2.3. Plans collectifs, réglementation, surveillance et modélisations

La lutte contre certains parasites peut nécessiter une coordination des efforts à une échelle locale, régionale voire nationale pour gagner en efficacité. C'est là qu'intervient l'outil réglementaire, car il permet de faciliter l'organisation et la mise en place des mesures nécessaires par l'intermédiaire des autorités administratives et des organismes acteurs dans le domaine de la sécurité sanitaire vétérinaire (Bram 1994; Sangster 2001). Il peut s'agir de plans de lutte régionaux ou nationaux, de programmes de prophylaxie, de quarantaines obligatoires, de l'établissement d'une liste de maladies à déclaration obligatoire... L'application de telles mesures a déjà fait ses preuves car elle a notamment permis l'éradication de la gale ovine à *Psoroptes ovis* aux États-Unis, en Australie ou en Nouvelle-Zélande (Losson 2015) ou de l'hypodermose bovine en France depuis la mise en place du plan de lutte obligatoire en 1998 (Perrin et al. 2016).

Quelques maladies dues à des parasites externes sont réglementées en France et sont rappelées dans le Tableau XI ci-dessous. La liste a été en partie modifiée par l'application de la Loi Santé Animale instaurée par le règlement européen n° 2016/429 entré en vigueur au 21 avril 2021 (Parlement européen 2016).

Tableau XI : Maladies réglementées dues à des ectoparasites, d'après legifrance.fr et eur-lex.europa.eu

RÉGLEMENTATION FRANÇAISE AVANT LE 21 AVRIL 2021			RÉGLEMENTATION EUROPÉENNE APRÈS LE 21 AVRIL 2021		
DS1	Abeilles	Infestation à <i>Aethina tumida</i> Infestation à <i>Tropilaelaps spp.</i>	CDE	Abeilles	Varroose
DS2	Abeilles	Frelon asiatique Varroose	DE	Abeilles	Infestation à <i>Aethina tumida</i> Infestation à <i>Tropilaelaps spp.</i>
	Ovins	Gale ovine			
	Bovins	Hypodermose clinique			

DS1 = Danger Sanitaire de 1^{ère} catégorie ; **DS2** = Danger Sanitaire de 2^{ème} catégorie

La surveillance des populations de parasites est un point important dans la lutte intégrée car elle permet de mettre en place des stratégies de contrôle le plus tôt possible ou au moment le plus adapté (Bram 1994; Durel et al. 2015; Sangster 2001). À l'échelle d'un élevage, cette surveillance peut se faire par l'observation des animaux (signes cliniques, nombre de tiques ou de mouches sur les animaux, animaux manifestant des comportements d'éloignement des mouches...) ou par comptage des parasites capturés avec des pièges spécifiques (Durel et al. 2015). À une échelle nationale, la surveillance dépend des remontées du terrain, soit par la réalisation d'études, soit par des signalements.

Enfin, la réalisation de modélisations informatiques peuvent aider à concevoir les plans d'action et prédire les impacts des différentes décisions possibles sur la production des élevages (Sangster 2001). Ces simulations ont leur importance car les effets de la lutte intégrée s'observent rarement dès leur mise en place. Parmi les modélisations possibles, certaines servent à anticiper les épisodes de myiases ovines d'après la météorologie (Sangster 2001), à déterminer le seuil à partir duquel les nuisances causées par les mouches ont un impact économique négatif (Durel et al. 2015), ou encore à prévoir la dynamique des populations de *Dermanyssus gallinae* en fonction des traitements réalisés (Mul et al. 2017).

II. SUBSTANCES ET MÉTHODES ALTERNATIVES DE TRAITEMENT

À l'heure actuelle, peu de nouveautés sont à prévoir parmi les antiparasitaires externes conventionnels si ce n'est un possible élargissement de l'usage des isoxazolines à d'autres espèces, en particulier les ruminants (Devos 2018). Les tests réalisés par application topique de fluralaner sont encourageants, mais cette molécule apparaît déjà comme très persistante dans l'environnement. Des méthodes alternatives de lutte contre les ectoparasites sont cependant possibles. Certaines sont déjà employées, d'autres en sont encore au stade de la recherche et feront potentiellement partie des options possibles dans le futur.

A. Traiter par les plantes : la phytothérapie

1. Généralités

La phytothérapie est très probablement la voie alternative la mieux connue du grand public aujourd'hui. C'est aussi celle qui est d'ores et déjà la plus répandue, que ce soit en élevage biologique ou pour le traitement des animaux de compagnie. Elle est plébiscitée par les usagers qui recherchent une solution plus écologique et fait connaître un regain d'intérêt pour des plantes parfois déjà utilisées traditionnellement, comme le margousier (aussi appelé neem) et le pyrèthre (George et al. 2014). La communauté scientifique s'intéresse de plus en plus à la phytothérapie et la littérature s'étoffe progressivement sur les produits dérivés de plantes pouvant présenter un intérêt contre les ectoparasites en médecine humaine ou vétérinaire.

Deux types de produits sont considérés ici, les extraits de plantes et les huiles essentielles. Les extraits de plantes sont obtenus après une extraction par solvant selon diverses méthodes (macération, enfleurage, etc.), avec ou sans purification (George et al. 2014). Les huiles essentielles résultent d'une distillation de plantes. Le produit de la distillation contient de très nombreuses substances comme des terpènes, des terpénoïdes et des composés aromatiques divers. La grande diversité des substances contenues dans les huiles essentielles suscite de nombreuses études dans l'espoir de découvrir de nouvelles substances insecticides.

Les extraits de plante et les huiles essentielles manifestent différents types d'effets sur les ectoparasites. Ils sont utilisés comme adulticides et larvicides et ont une action délétère sur la reproduction et le développement des stades immatures des tiques et des moustiques (Kiss, Cadar, Spînu 2012; George et al. 2014). Chez les tiques, un effet larvicide est plus fréquemment rapporté qu'un effet adulticide, probablement à cause de la différence de composition de la cuticule entre les différents stades qui modifierait la pénétration des principes actifs (Kiss, Cadar, Spînu 2012). Les produits dérivés de plantes sont également employés pour leurs propriétés répulsives. La majorité des études portent sur les effets répulsifs sur les moustiques et les mouches piqueuses pour une application chez l'Homme, afin de remplacer le D.E.E.T. qui, bien qu'efficace, est potentiellement toxique chez les enfants. Hormis le pyrèthre et le neem, les modes d'action des principes actifs contenus dans les produits dérivés de plantes sont généralement mal connus.

2. Avantages et inconvénients de la phytothérapie

2.1. Efficacité

De nombreux composés ont une efficacité tout à fait acceptable sur les ectoparasites, voire équivalente à celle de substances de synthèse. Des études ont en effet montré que l'huile de neem en application locale pouvait se révéler aussi efficace que l'amitrazé (Kiss, Cadar, Spînu 2012) ou que les pyréthrinoïdes (George et al. 2014) contre les tiques, et plus efficace *in vitro* que le phoxime contre *Dermanyssus gallinae*. Les produits dérivés de plantes ont cependant un délai d'action plus long que les antiparasitaires conventionnels et ont rarement une efficacité de 100 %. Ils permettent donc de contrôler une infestation, mais pas toujours de l'éradiquer.

Le principal inconvénient des produits dérivés de plantes concerne l'inconstance de leur composition, qui entraîne par extension une efficacité variable des produits (Kiss, Cadar, Spînu 2012; George et al. 2014). Cette variabilité dépend de nombreux facteurs : la variété de la plante, les parties utilisées, la région, l'heure, la saison et l'année de récolte, la méthode de fabrication... Certaines plantes comme *Thymus pulegioides* auraient un profil chimique plus stable d'un environnement à l'autre (George et al. 2014). Il serait possible de limiter ces variations en sélectionnant et cultivant des souches de plantes bien définies. Une autre solution serait d'identifier les principes actifs majeurs et de contrôler le produit fini d'après le taux en principes actifs. Certains principes actifs comme l'azadirachtine ou le thymol sont commercialisés sous forme purifiée. Toutefois, les effets insecticides et répulsifs sont généralement meilleurs pour l'huile essentielle totale que pour le principe actif seul (George et al. 2014).

Enfin, le type de solvant utilisé a aussi son importance car il modifie l'activité insecticide des huiles essentielles (Kiss, Cadar, Spînu 2012). Le type de solvant qui optimise l'action insecticide dépend de la plante considérée.

2.2. Rémanence

La plupart des composés végétaux ont une faible rémanence car ils sont sensibles aux rayonnements UV et aux conditions climatiques (Kiss, Cadar, Spînu 2012; George et al. 2014). Leur action insecticide ou répulsive ne dure souvent que quelques heures (George et al. 2014; Rust 2020). Cette caractéristique constitue à la fois un avantage et un inconvénient : leur impact sur les espèces non-cibles est plus faible car limité dans le temps, et les temps d'attente qui peuvent en découler sont courts, mais ils doivent être réadministrés très souvent et ont une durée de péremption courte. Le développement de formes galéniques à relargage lent peut remédier à ce problème, comme la microencapsulation ou les micoémulsions (George et al. 2014).

2.3. Toxicité

Les produits issus des plantes sont souvent considérés comme peu toxiques et peu dangereux pour l'Homme et les animaux domestiques à cause de leur origine naturelle et de leur faible rémanence, mais ce n'est pas toujours vrai (Kiss, Cadar, Spînu 2012; George et al. 2014; Rust 2020). La roténone en est un parfait exemple. Après des décennies d'utilisation, elle a finalement été retirée du marché à cause de son lien avec la maladie de Parkinson (Gupta 2012; George et al. 2014). Chez la poule, l'huile essentielle de menthe pouliot cause une léthargie et une improductivité (George et al.

2014). Les chats sont plus sensibles aux huiles essentielles que les autres espèces et peuvent présenter des effets indésirables graves variables selon le type d'huile essentielle administrée (dépression, faiblesse, ataxie, tremblements, hypersalivation, crises convulsives...) (Rust 2020).

Les produits végétaux ne sont pas non plus dénués de toxicité pour les espèces non cibles. Certains peuvent se montrer toxiques pour les poissons, les reptiles, les amphibiens ou les oiseaux (George et al. 2014; Kiss, Cadar, Spînu 2012). La plupart ont un spectre d'action large qui ne se limite pas aux arthropodes parasites. L'azadirachtine et l'huile de neem par exemple sont délétères à forte dose sur les insectes aquatiques. Les produits végétaux mal utilisés peuvent donc représenter un danger pour l'environnement et pour les organismes utiles, ce qui empêche dans certains cas de combiner la phytothérapie avec la lutte biologique par des arthropodes ou des champignons. Une étude menée sur *Dermanyssus gallinae* montre que les huiles essentielles de cannellier de Chine (*Cinnamomum cassia*) et de camphrier (*Cinnamomum camphora*) sont efficaces sur ce parasite, mais qu'elles sont également toxiques pour le champignon *Beauveria bassiana* qui est l'un des principaux champignons entomopathogènes employé en lutte intégrée (Bordin et al. 2021).

3. Principaux composés utilisés contre les ectoparasites

Les substances végétales étudiées sont extrêmement nombreuses et il est impossible d'en faire une liste exhaustive ici. Certaines d'entre elles sont déjà couramment employées. Les deux plus fréquentes à l'échelle internationale sont le pyrèthre, que nous avons déjà présenté en première partie, et les produits issus du margousier (*Azadirachta indica*), ou « neem tree » en anglais, aussi parfois désigné par le nom « margosa » (Kiss, Cadar, Spînu 2012; George et al. 2014).

De nos jours, le pyrèthre est principalement employé dans les bâtiments de stockage de nourriture, dans les biocides domestiques, en agriculture et élevages biologiques, ou pour tout autre usage nécessitant un insecticide peu toxique (George et al. 2014).

Le margousier est un arbre dont les produits contiennent un principe actif majoritaire, l'azadirachtine. Cette molécule agit par inhibition de l'acétylcholinestérase et perturbe le système endocrinien des arthropodes (George et al. 2014). Les extraits de margousier font partie de la médecine traditionnelle en Inde. Il s'agit la plupart du temps d'extraits de graines, ou parfois d'extraits d'écorce obtenus par pressage à froid, ce qui donne ce que l'on appelle l'huile de neem. Le margousier apparaît dans des biocides développés contre les acariens de maison, les tiques, et divers ectoparasites comme les agents de gale et les poux de l'Homme.

D'autres substances végétales sont fréquemment employées contre les ectoparasites. On compte parmi elles le géranjol, le lavandin, l'eucalyptus ou l'arbre à thé. D'autres encore peuvent être mentionnées, comme les huiles essentielles de citronnelle, de clou de girofle, de muguet ou de *Rhododendron tomentosum* utilisées comme répulsifs sur les tiques (Kiss, Cadar, Spînu 2012), ou bien les huiles essentielles de cassis, de cannelle, d'ail, de thym et d'herbe à chat employées contre *Dermanyssus gallinae* (McNair 2015). Le Tableau XII ci-après indique la composition de différents produits insectifuges vétérinaires non médicamenteux contenant des produits dérivés de plantes disponibles en 2020 sur le marché français.

Tableau XII : Produits insectifuges non médicamenteux à base de produits végétaux commercialisés en 2020, d'après le Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires (Heracek 2020)

NOM DÉPOSÉ	LABORATOIRE	COMPOSÉS VÉGÉTAUX	FORME GALÉNIQUE	ESPÈCES
Equifly control	Farnam	Pyréthrines	Pulvérisateur	Chevaux
Flymax Derm	Audevard	Huiles essentielles de calendula, lavandin, géranium, eucalyptus Extraits de plantain et d'aloé vera	Lait dermique	Chevaux
Lentypoux+	Eurotec'h	Extraits de thym, tanaïs et bardane	Solution buvable	Poules
Mint Cream	Cid Lines	Huile de menthe japonaise (<i>Menthae arvensis</i>)	Crème mammaire	Bovins
Oxylis	Vétalis	Géranol, para-menthane-3.8.diol, extraits de luzerne	Solution externe	Bovins
Gamme Rhodeo	Greenvet	Géranol, pyrèthre	Poudre, spot-on, spray	Volailles, chiens, chats, NAC
S'top Fly	Greenpex	Géranol, huiles essentielles d'arbre à thé (<i>Melaleuca alternifolia</i>) et de lavande aspic (<i>Lavandula hybrida</i>)	Collier	Chevaux
Shampooing insectifuge	Greenvet	Huile essentielle de lavandin Extraits de margosa	Shampooing	Chiens

4. L'usage de la phytothérapie chez les animaux de rente

L'article L.5111-1 du Code de la Santé Publique indique que tout produit revendiquant une action thérapeutique préventive ou curative est considéré comme un médicament. L'emploi d'un médicament chez les animaux de rente est inféodé à l'existence d'une LMR pour le produit concerné dans l'espèce de destination, or il existe peu de plantes renseignées dans le tableau 1 du règlement européen n° 37/2010 sur les LMR. De plus, il n'existe pour le moment aucun médicament de phytothérapie possédant une indication contre des ectoparasites. Le vétérinaire doit donc prescrire une préparation magistrale en se limitant aux plantes listées dans le tableau 1 du règlement LMR. Une autre difficulté vient cependant se rajouter : la prescription d'un tel traitement ne peut se faire qu'à la condition « *qu'ils aient un effet thérapeutique réel sur l'espèce animale concernée et sur l'affection pour laquelle le traitement est prévu* » (Halfon 2019b), alors que les données sur l'efficacité des traitements phytothérapeutiques sont parcellaires dans la littérature. En pratique, les éleveurs se tournent donc vers des produits répulsifs non médicamenteux classés comme biocides, et ne disposent pas de produit curatif contre les ectoparasites en phytothérapie.

B. La lutte biologique contre les ectoparasites

1. Les parasitoïdes

Les parasitoïdes évoqués ici correspondent à des prédateurs naturels des mouches. Ce sont des hyménoptères qui pondent leurs œufs dans les pupes et s’y développent en la dévorant (Jacquiet et al. 2015). Les genres *Muscidifurax sp.* et *Spalangia sp.* en particulier se montrent très intéressants pour le contrôle des stomoxes, des mouches des cornes et des mouches domestiques (Jacquiet et al. 2015; Durel et al. 2015). Ce sont des espèces autochtones communes en France. Il est possible d’en acheter sous forme de pupes de mouches déjà infestées à répartir sur les lieux de reproduction des mouches, au début de la belle saison (Saboureau 2017). Le recours aux parasitoïdes est cependant onéreux et nécessite de relâcher un très grand nombre d’individus à intervalles réguliers de quatre à six semaines selon le niveau d’infestation par les mouches (Durel et al. 2015; Saboureau 2017).

2. Les bactéries

Des bactéries du genre *Bacillus sp.* produisent des endotoxines spécifiques de certains insectes (Durel et al. 2015). Les bactéries *Bacillus thuringiensis israelensis* et *Bacillus sphaericus* ont été employées dans les années 1980 et 1990 dans la vallée du Rhin en Allemagne contre les moustiques en traitant tous les points d’eau naturels ou domestiques pouvant servir de lieu de ponte (Becker 1997). L’opération est un succès et conduit à une réduction de plus de 90 % de la population de moustiques du secteur, sans impact négatif observé sur l’environnement. Les toxines produites par *Bacillus thuringiensis israelensis* se montrent également efficaces sur les simulies et, dans une moindre mesure, sur quelques espèces de culicoïdes (Becker 1997). Des études menées en Australie montrent qu’elles ont aussi une bonne activité sur les mouches *Haematobia irritans* et *Lucilia cuprina* et une activité plus faible sur *Damalinia bovis*, mais ces constatations n’ont pas encore trouvé d’application sur le terrain (Durel et al. 2015; Wall 2007).

3. Les peptides de venin d’araignée

Les araignées sont des prédateurs qui chassent en utilisant leur venin riche en toxines capables de paralyser ou tuer rapidement les insectes (Windley et al. 2012). Ces venins sont aujourd’hui étudiés dans l’espoir de découvrir de nouvelles substances insecticides. Il existe dans les venins une très grande diversité de peptides dont les cibles sont variées, parfois inédites (canaux sodiques et calciques voltage dépendants, membrane cellulaire, canaux potassiques calcium-dépendants, terminaison présynaptique, récepteurs NMDA...). Des peptides spécifiques des insectes ont été identifiés, mais peu d’entre eux ont pu démontrer leur innocuité pour les espèces non-cibles, d’autant plus que les cibles de ces peptides présentent une forte homologie entre les différents ordres d’insectes.

Les effets observés *in vitro* sur les insectes sont essentiellement obtenus par injection des peptides et l’activité par ingestion et par contact est très peu connue pour l’instant. Les recherches n’en sont donc qu’à leurs débuts et n’ont pas de débouché à l’heure actuelle, mais des applications aux cultures agricoles sont en cours de réflexion. Les peptides pourraient être pulvérisés sur les feuilles ou directement synthétisés par la plante ou par un champignon entomopathogène (Windley et al. 2012; McNair 2015).

4. Les champignons entomopathogènes

Les champignons *Metarhizium anisopliae* et *Beauveria bassiana* ont la capacité de parasiter des arthropodes en traversant la cuticule et de tuer leur hôte en se développant en quelques jours (Tomer et al. 2018; Wall 2007). Ils sont très étudiés pour leur application en agriculture et sont utilisés sur le terrain depuis les années 1960, mais il existe encore relativement peu d'études portant sur des parasites d'intérêt vétérinaire (McNair 2015).

Ces deux champignons donnent de bons résultats *in vitro* sur *Psoroptes ovis* en causant jusqu'à 100 % de mortalité (McNair 2015; Wall 2007), et 80 à 90 % de mortalité chez *Dermanyssus gallinae* (Tomer et al. 2018). L'efficacité *in vivo* de *Metarhizium anisopliae* sur les tiques des bovins est variable entre 30 et 100 % selon les études, et est d'environ 70 % sur *Damalinia bovis* (Wall 2007). Elle tombe en revanche à 30-40 % pour *Dermanyssus gallinae* en conditions réelles. Chez les puces, *Beauveria bassiana* atteint jusqu'à 100 % de mortalité *In vitro* (Rust 2020).

L'administration peut se faire sous forme de solution contenant des conidies. Il est cependant nécessaire de développer des formes galéniques qui diffusent bien dans le pelage pour atteindre la peau et les parasites, en particulier chez les ovins à cause de leur toison (Wall 2007).

Après l'infection d'un parasite par des conidies, les hyphes colonisent progressivement le parasite jusqu'à recouvrir entièrement le cadavre puis le champignon sporule, comme le montre la Figure 24 (Wall 2007). Le cadavre peut alors constituer de réservoir de conidies sur l'hôte, mais il ne peut infecter d'autres parasites que par contact. Tant que le parasite infecté n'est pas mort, il peut servir de vecteur de propagation du champignon entre les différents animaux du lot. Les champignons entomopathogènes sont donc intéressants en tant que traitement à réaliser au début de l'hiver, à la rentrée des animaux en bâtiment. Les conidies sont cependant sensibles aux UV, à la température et à l'humidité, ce qui peut expliquer des résultats inconstants sur le terrain (Wall 2007; Tomer et al. 2018). C'est donc un moyen de contrôle alternatif qui ne peut assurer un contrôle suffisant en étant employé seul et qui doit être associé à d'autres méthodes.

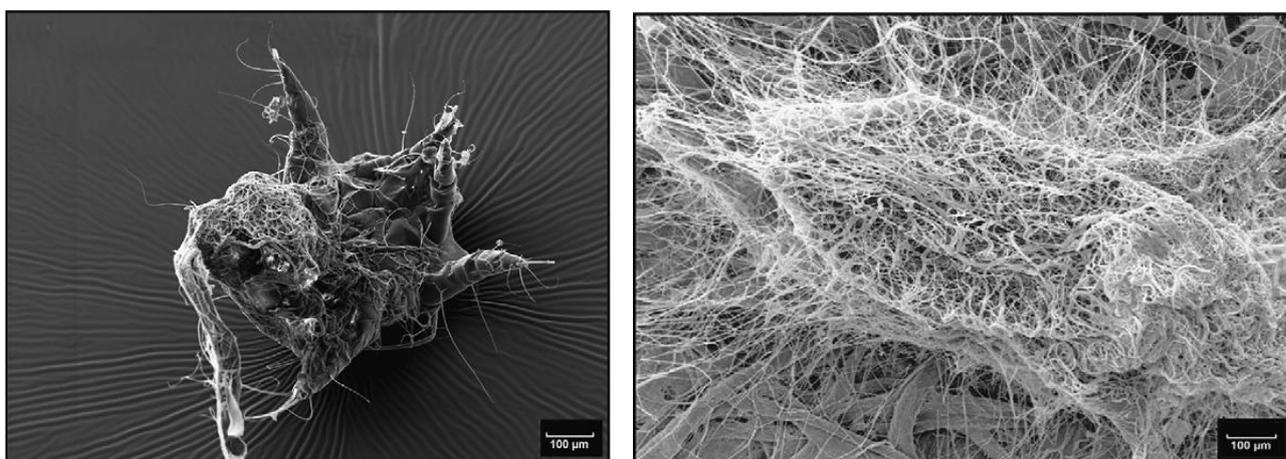


Figure 24 : *Psoroptes ovis* femelle adulte parasitée par *Metarhizium anisopliae* à 24 heures post-infection (à gauche) et à 5 jours post-infection (à droite). Source : R. WALL.

5. La technique de l'insecte stérile

La technique de l'insecte stérile est un moyen de contrôle biologique dit « autocide ». Il s'agit d'une technique déjà bien connue en agriculture pour contrôler les populations de ravageurs (Kiss, Cadar, Spînu 2012; Durel et al. 2015). Elle consiste à produire un très grand nombre de parasites mâles adultes rendus stériles et à les relâcher sur une zone précise pour y diminuer la pression parasitaire en limitant le nombre de descendants. Cette technique est applicable aux diptères et aux tiques (Durel et al. 2015; Sangster 2001; Kiss, Cadar, Spînu 2012), bien que son intérêt sur le terrain soit moins bien évalué pour les tiques. Elle a déjà fait ses preuves en Amérique du Nord et en Libye pour l'éradication de la lucilie bouchère (*Cochliomyia hominivorax*) et constitue un outil majeur pour le contrôle des populations de moustiques (Durel et al. 2015; Bram 1994). Les mâles sont rendus stériles par des rayonnements ionisants ou par manipulation génétique (Durel et al. 2015; Kiss, Cadar, Spînu 2012). Ils peuvent également être porteurs de gènes létaux pour la descendance.

C. La vaccination

Les vaccins présentent un avantage majeur sur les antiparasitaires chimiques classiques : ils n'ont aucun effet écotoxique, ne produisent pas de résidus donc ne sont pas soumis à un temps d'attente, et sont faciles à administrer (Kiss, Cadar, Spînu 2012; Nisbet, Huntley 2006). Ils se présentent donc comme une alternative plus durable avec un concept attrayant. Cependant, cette technologie est pour le moment chère et compliquée à développer et donne des résultats souvent trop peu efficaces pour se montrer intéressants. Par ailleurs, la vaccination fonctionne mieux sur certains ectoparasites que d'autres.

Le principal frein au développement de vaccins antiparasitaires est la difficulté à trouver des antigènes capables de susciter une réponse immunitaire protectrice (Kiss, Cadar, Spînu 2012; Rust 2020; Nisbet, Huntley 2006). On peut schématiquement classer les antigènes parasitaires en deux catégories : ceux qui entrent en contact avec le système immunitaire de l'hôte, et ceux qui sont « cachés », inatteignables par le système immunitaire et contre lesquels l'hôte ne peut pas s'immuniser naturellement, par exemple des antigènes présents dans le tube digestif du parasite. Les antigènes de cette deuxième catégorie sont les plus intéressants car il est peu probable que les parasites aient évolué de manière à contourner une réponse immunitaire dirigée contre ces antigènes cachés (Kiss, Cadar, Spînu 2012).

Le développement de vaccins anti-tiques est réalisable (Kiss, Cadar, Spînu 2012) : dans les années 1990, des vaccins pour bovins contre *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* sont commercialisés pour la première fois à Cuba et en Australie. Ils suscitent une réponse immunitaire contre la protéine Bm86, un antigène exprimé dans les intestins de la tique. Les effets de ces vaccins se traduisent chez les tiques femelles adultes par une diminution de leur poids et de leur survie après le repas sanguin et par une altération des capacités de reproduction avec une ponte jusqu'à 50 % plus faible. La diminution des infestations sur les bovins ne devient visible qu'après quelques générations de tiques.

Pour *Psoroptes ovis* et *Sarcoptes scabiei*, la mise au point d'un vaccin semble possible aussi car les infestations par ces deux parasites entraînent spontanément le développement d'une immunité acquise chez les ovins, les caprins et le chien (McNair 2015; Nisbet, Huntley 2006). Bien qu'ils n'aient

pas un mode de nutrition strictement hématophage, ils sont exposés aux anticorps de l'hôte par les exsudats séreux qu'ils ingèrent. Différents antigènes sont à l'essai. Chez *Psoroptes ovis*, la vaccination contre les cystéines protéases intestinales pourrait se montrer pertinente par analogie avec les connaissances disponibles sur les acariens de maison (Nisbet, Huntley 2006). Un tel vaccin permettrait de perturber le développement du parasite tout en réduisant les lésions inflammatoires dues aux antigènes présents sur sa cuticule. Concernant les sarcoptes, la paramyosine suscite une immunisation très forte, mais son intérêt est incertain pour protéger l'hôte contre le parasite.

Il n'existe pas d'immunisation naturelle contre les puces, contre *Dermanyssus gallinae* ou contre les larves de *Lucilia sp.*, ce qui complique la recherche d'antigènes protecteurs (Nisbet, Huntley 2006; McNair 2015; Rust 2020). Une nouvelle approche consiste à utiliser la génétique pour trouver des protéines fortement exprimées dans le tube digestif du parasite et dont le rôle est vital. Cela a permis de sélectionner les péritrophines, des protéines impliquées dans l'absorption des nutriments chez les larves de diptères, afin de poursuivre les recherches pour l'obtention d'un vaccin contre les myiases (Nisbet, Huntley 2006). Pour *Dermanyssus gallinae*, les protéases intestinales sont une cible potentielle car leur inhibition provoque une plus forte mortalité du parasite (McNair 2015). Enfin, le développement d'un vaccin contre les puces semble pour le moment très compliqué à cause de la difficulté à trouver les bons antigènes et de l'existence d'une protéase digestive qui dégrade les immunoglobulines chez la puce (Rust 2020; Nisbet, Huntley 2006).

La vaccination n'est donc pas encore à l'ordre du jour pour une large majorité des arthropodes parasites, et aucun vaccin de ce genre n'est aujourd'hui disponible en France. Mais les progrès réalisés en génétique et en immunologie permettront probablement de développer de nouveaux vaccins dans un futur plus ou moins proche.

Comme nous l'avons vu, il existe plusieurs options alternatives aux antiparasitaires conventionnels pour contrôler les parasites. Ces options sont cependant coûteuses, n'ont pas toujours une efficacité optimale et doivent encore être davantage développées pour certaines d'entre elles. C'est pourquoi elles n'ont pas vocation à être employées seules et doivent être intégrées à un schéma global en association avec les antiparasitaires externes. Les plans de lutte intégrée reposent aussi en grande partie sur la prévention des parasitoses en agissant sur tous les moyens à disposition de l'éleveur pour devoir traiter le moins souvent possible. La réglementation relative à l'élevage biologique précise d'ailleurs que « *la prévention des maladies est fondée sur la sélection des races et des souches, les pratiques de gestion des élevages, la qualité élevée des aliments pour animaux et l'exercice, une densité d'élevage adéquate et un logement adapté offrant de bonnes conditions d'hygiène* » (Halfon 2019b), et il est souhaitable de pouvoir appliquer ce principe aux autres élevages en matière de gestion du parasitisme externe. Les effets bénéfiques de la lutte intégrée en matière de résistances et d'écologie ne se feront ressentir que si la démarche est adoptée par le plus grand nombre. Ainsi, l'utilisation raisonnée constitue l'avenir des antiparasitaires externes.

CONCLUSION

La lutte antiparasitaire est l'un des plus gros enjeux en médecine vétérinaire, de par la fréquence et la multiplicité des maladies parasitaires et des risques zoonotiques associés. D'après l'AIEMV (l'Association Interprofessionnelle d'Étude du Médicament Vétérinaire), elle représente en 2020 le plus gros marché du médicament vétérinaire en France. Plus particulièrement, un grand nombre de parasites externes ont la faculté de transmettre des maladies vectorielles, ce qui rend leur contrôle d'autant plus primordial. D'énormes avancées scientifiques ont été faites en ce sens durant le siècle dernier.

Les antiparasitaires externes vétérinaires ont beaucoup changé en l'espace de cinquante ans. L'arsenal thérapeutique de 1970 reposait essentiellement sur les organochlorés, les organophosphorés et les carbamates, sur des composés inorganiques toxiques pour les parasites mais aussi pour l'hôte, et sur des composés issus du monde végétal, à savoir la roténone et les pyréthrinés. Il ne subsiste aujourd'hui que quelques rares organophosphorés ou carbamates et les pyréthrinés, les autres étant de nos jours interdits ou abandonnés pour leur toxicité. Ils ont été remplacés par les familles d'antiparasitaires que l'on connaît aujourd'hui, dont les plus importantes sont les pyréthrinés, les endectocides, les inhibiteurs de croissance, les phénylpyrazolés, les néonicotinoïdes et les isoxazolines. Les galéniques disponibles ont évolué elles aussi et ont vu la généralisation de formes plus faciles à administrer comme les pour-on et les spot-on, les injectables, et, plus récemment, les comprimés.

Outre les innovations pharmaceutiques, la législation nationale et européenne a fourni un cadre auquel les antiparasitaires doivent se conformer au même titre que les autres médicaments vétérinaires. La loi de mai 1975 pose les bases de la réglementation sur la pharmacie vétérinaire en France avec l'instauration des autorisations de mise sur le marché et des limites maximales de résidus. À cela s'ajoute plus tard le principe de la « cascade » imposée par la réglementation européenne. Les antiparasitaires sont soumis à des exigences croissantes en matière d'efficacité, de qualité et de sécurité pour assurer une bonne hygiène des denrées alimentaires et la meilleure protection possible des consommateurs. Le respect de ces objectifs s'est néanmoins fait au détriment de la disponibilité des antiparasitaires chez les espèces mineures, avec parfois des conséquences économiques dramatiques pour certaines filières et l'émergence de pratiques illégales.

Des progrès notables ont été faits en matière de facilité d'administration, de rémanence et d'efficacité sur certains parasites, ce qui a permis d'établir de nouvelles stratégies de contrôle. Les principes actifs actuels ont une meilleure innocuité pour l'animal et les nouvelles formes galéniques tendent à moins exposer le manipulateur aux antiparasitaires. Pour autant, l'information de l'utilisateur reste primordiale pour éviter les erreurs d'utilisation et les expositions accidentelles qui peuvent causer des effets indésirables autant chez l'animal que chez l'Homme.

La prise en compte du risque écotoxique est aujourd'hui obligatoire pour l'obtention d'une AMM. C'est également une des questions centrales pour l'avenir de la gestion du parasitisme en élevage. Bien que l'impact environnemental des antiparasitaires externes des animaux de compagnie ait longtemps été considéré comme négligeable, il est désormais remis en question. En raison de la nature

intrinsèquement toxique des antiparasitaires pour les espèces invertébrées non-cibles, les progrès en écotoxicologie passent principalement par la mise en place de stratégies de gestion du risque, voire de restrictions d'utilisation.

Les données disponibles aujourd'hui sur la résistance aux antiparasitaires externes sont incomplètes pour la France, mais on observe de plus en plus de cas de résistances à une ou plusieurs familles chimiques (principalement aux organophosphorés et aux pyréthriinoïdes) chez les mouches, les puces, certains poux et agents de gale des ovins, et chez *Dermanyssus gallinae*. La progression de ces résistances fait ressentir le besoin de nouvelles molécules chez les animaux de rente, dont l'arsenal thérapeutique n'a bénéficié d'aucune nouvelle famille majeure depuis plus de 20 ans.

Désormais, pour limiter la progression des résistances et l'impact sur l'environnement, l'ancien modèle de l'application systématique d'antiparasitaires externes n'est plus tenable. Il est souhaitable de se tourner vers des plans de lutte intégrée en mettant à profit différentes modalités de contrôle associées à un emploi raisonné des antiparasitaires. Ces nouvelles modalités de contrôle restent à développer mais différentes pistes sont lancées, comme la vaccination ou la lutte biologique incluant l'usage d'huiles essentielles ou de champignons entomopathogènes.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADAM, D., 2000. Pesticide use linked to Parkinson's disease. *Nature*. 2000. Vol. 408, n° 6809, pp. 125.
2. AHMED, I. et KASRAIAN, K., 2002. Pharmaceutical challenges in veterinary product development. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 4 octobre 2002. Vol. 54, n° 6, pp. 871-882.
3. 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
4. AMAR, H., 2015. Prise en compte du risque écotoxicologique des antiparasitaires. *La Semaine Vétérinaire*. 26 juin 2015. N° 1636, pp. 30.
5. 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%A9tre>
6. ANSES, 2019a. *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-lances-cas-d%E2%80%99expositions-humaines-%C3%A0-des-m%C3%A9dicaments-v%C3%A9t%C3%A9rinaires-%C3%A9tude>
7. ANSES, 2019b. *Étude Pesti'home. Enquête nationale sur les utilisations domestiques de pesticides* [en ligne]. Maisons-Alfort : Anses. [Consulté le 4 novembre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.anses.fr/fr/system/files/2019Pestihome.pdf>
8. 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/>
9. ARCHINARD, C., 1999. *Etude clinique comparative chez le chien de trois antiparasitaires : Advantage nd, Duowin nd contact et Frontline nd spot on dans le contrôle de l'infestation par les puces (243 cas)*. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard.
10. ARTHUR, R. G. et COX, D. D., 1985. Evaluating the efficacy of fenthion for control of fleas on dogs. *Veterinary medicine*. 1985. Vol. 80, n° 6, pp. 28-31.
11. AUSTRALIAN WOOL INNOVATION, [sans date]. Application methods. *LiceBoss* [en ligne]. [Consulté le 6 avril 2021]. Disponible à l'adresse : <http://www.liceboss.com.au/sheep-goats/treating/application-methods.php>
12. AUTEF, P. et GIRARD, J.-C., 1987. Mise au point sur le traitement et la prophylaxie de la gale psoroptique du mouton. *Bulletin des GTV*. 1987. N° 2, pp. 69-73.
13. BAILLY, R. et JOUSSELIN, W., 1972. *Répertoire de principes actifs et spécialités vétérinaires*. 1e éd. Paris : Association de Coordination Technique Agricole (ACTA).
14. BATARD, P., 1975. *La griséofulvine dans le traitement et la prophylaxie de la teigne bovine*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Créteil : Faculté de Médecine.
15. BAYNES, R. E., 2018. Ectoparasiticides. In : RIVIERE, J. E. et PAPICH, M. G. (éd.), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics, Tenth Edition*. Ames : Wiley-Blackwell. pp. 1166-1187.

16. BECKER, N., 1997. Microbial control of mosquitoes: Management of the upper rhine mosquito population as a model programme. *Parasitology Today*. 1 décembre 1997. Vol. 13, n° 12, pp. 485-487.
17. BELL, G. D., 1997. Tiguvon spot-on and flea control in dogs and cats. *The Veterinary Record*. 8 février 1997. Vol. 140, n° 6, pp. 159-160.
18. BELLON, P., 1972. *Résistance aux insecticides des arthropodes importants en médecine humaine et vétérinaire*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Toulouse : Université Paul Sabatier.
19. BÉRAUD, C., 2018a. Botanic retire de ses ventes les antiparasitaires à base de fipronil, perméthrine et tétraméthrine. *La Semaine Vétérinaire*. 27 avril 2018. N° 1761, pp. 16.
20. BÉRAUD, C., 2018b. Antiparasitaires externes : faut-il en avoir peur ? *La Semaine Vétérinaire*. 18 mai 2018. N° 1764, pp. 22-23.
21. BERTIN-CAVARAIT, C., 2007. Une nouvelle arme s'ajoute à l'arsenal de lutte contre les poux rouges. *La Semaine Vétérinaire*. 19 mai 2007. N° 1270.
22. BEUGNET, F., 2004. Antiparasitaires externes chez les carnivores domestiques. *EMC - Vétérinaire*. 1 août 2004. Vol. 1, n° 4, pp. 138-153.
23. 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.
24. BEUGNET, F. et FRANC, M., 2012. Insecticide and acaricide molecules and/or combinations to prevent pet infestation by ectoparasites. *Trends in Parasitology*. 2012. Vol. 28, n° 7, pp. 267-279.
25. BEUGNET, F. et KERBOEUF, D., 1997. La résistance aux antiparasitaires chez les parasites des ruminants. *Le Point Vétérinaire*. 1997. Vol. 28, n° numéro spécial « Parasitologie des ruminants », pp. 167-174.
26. BEYNON, S. A., 2012. Potential environmental consequences of administration of ectoparasiticides to sheep. *Veterinary Parasitology*. 30 septembre 2012. Vol. 189, n° 1, pp. 125-135.
27. BIETRIX, J., 2017. Antiparasitaires externes : importance des bonnes pratiques d'usage. *Le Point Vétérinaire*. 2017. N° 374, pp. 36-41.
28. BITZ, F., 1985. *Contribution à l'étude des antiparasitaires externes utilisés chez les carnivores domestiques*. Thèse de doctorat vétérinaire. Toulouse : Université Paul Sabatier.
29. BONGE, N. J., 1990. Opposing viewpoints on efficacy of ultrasonic flea collars. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1990. Vol. 196, n° 9, pp. 1354-1355.
30. BORDIN, C., ALVES, D. S., ALVES, L. F. A., OLIVEIRA, M. S., ASCARI, J. et SCHARF, D. R., 2021. Fumigant activity of essential oils from Cinnamomum and Citrus spp. and pure compounds against *Dermanyssus gallinae* (De Geer) (Acari: Dermanyssidae) and toxicity toward the nontarget organism *Beauveria bassiana* (Vuill.). *Veterinary Parasitology*. février 2021. Vol. 290, pp. 109341.
31. BOURDEAU, P., 1997. La lutte contre les agents de gales et contre les tiques des ruminants. *Le Point Vétérinaire*. 1997. Vol. 28, n° numéro spécial « Parasitologie des ruminants », pp. 155-166.
32. BOURDIN, M., 1974. La teigne chez les carnivores domestiques. *Le Point Vétérinaire*. 1974. Vol. 2, n° 6, pp. 29-37.
33. BOURDOISEAU, G., 2015. Résistance aux antiparasitaires externes chez le chien et le chat : mythe ou réalité ? *PratiqueVet*. 2015. N° 124, pp. 30-33.
34. 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.

35. BRIAND, P. G., 1975. *La teigne bovine : traitement par un additif alimentaire contenant 10 % de griséofulvine*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Toulouse : Université Paul Sabatier.
36. BRION, A. et FONTAINE, M., 1973. *Vade-mecum du vétérinaire. 13ème édition*. Paris : Vigot Frères.
37. BURGAT-SACAZE, V., 1993. Les antiparasitaires externes chez le chat : pharmacologie et toxicologie. *Pratique médicale et chirurgicale de l'Animal de Compagnie*. 1993. Vol. 28, n° spécial Parasitologie du chat, pp. 225-234.
38. BUSSIÉRAS, J., 1979. Le traitement de la démodécie du chien par l'amitraz. *Revue de Médecine Vétérinaire*. 1979. Vol. 155, n° 9, pp. 685-688.
39. 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.
40. CAUSSE, C., 2011. *Les dermatophyties d'origine zoonotique: aspects actuels et prise en charge à l'officine* [en ligne]. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Faculté de Pharmacie de Grenoble. [Consulté le 26 novembre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00597518/document>
41. CAZENAVE, M., 1975. *Guide thérapeutique vétérinaire. 2ème édition*. Paris : Maloine.
42. CHABOUD, F., 1995. *Conseils vétérinaires à l'officine pour le chien et le chat* [en ligne]. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Grenoble : Université Joseph Fournier. [Consulté le 5 octobre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01850680/document>
43. CHAMARD, V., 2015. NexGard Spectra®, un comprimé contre puces, tiques et vers ronds. *La Semaine Vétérinaire*. 16 octobre 2015. N° 1646, pp. 25.
44. CHAMARD, V., 2016. Ceva lance Strectis®, pour une protection longue durée. *La Semaine Vétérinaire*. 6 mai 2016. N° 1673, pp. 29.
45. CHAMARD, V., 2018. Credelio®, premier comprimé pour chat contre les puces et les tiques. *La Semaine Vétérinaire*. 28 septembre 2018. N° 1779, pp. 25.
46. CHAUFFETON, H., 1980. *Traitement de la démodécie canine par l'amitraz*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Créteil : Faculté de Médecine.
47. CHAUVIN, A., 1993. La résistance aux insecticides et acaricides. *Bulletin des GTV*. 1993. N° 5, pp. 125-130.
48. 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.
49. CNESST, [sans date]. Fiche complète pour Phtalate de diméthyle. *Commission des normes de l'équité de la santé et de la sécurité du travail* [en ligne]. [Consulté le 26 septembre 2021]. Disponible à l'adresse : https://reptox.cnesst.gouv.qc.ca/pages/fiche-complete.aspx?no_produit=14001
50. COLLET, J.-P., 1992. *Contribution à la lutte contre les arthropodes ectoparasites des ovins*. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard.
51. COMMISSION EUROPÉENNE, [sans date]. *Décision 2008/317/CE de la Commission du 10 avril 2008 concernant la non-inscription de la roténone, de l'extrait d'Equisetum et de l'hydrochlorure de quinine à l'annexe I de la directive 91/414/CEE du Conseil et le retrait des autorisations de produits phytopharmaceutiques contenant ces substances* [en ligne]. [Consulté le 25 septembre 2021]. Disponible à l'adresse : <http://data.europa.eu/eli/dec/2008/317/oj/fra>
52. 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]. Disponible à l'adresse : [http://data.europa.eu/eli/reg/2010/37\(1\)/oj](http://data.europa.eu/eli/reg/2010/37(1)/oj)

53. 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.*
54. COTTEUX, M., 2005. *Traitement de l'otacariose du chat. Essai de deux protocoles d'utilisation de la sélamectine.* Thèse de Doctorat Vétérinaire. Toulouse : Université Paul Sabatier.
55. COX, D., ALLEN, A. et MULLEE, M., 1967. Efficacité du Tiguvon® contre l'hypoderme, la mouche des cornes et les poux des bovins. *Informations de Médecine Vétérinaire.* 1967. Vol. 1, n° 2/3, pp. 286-295.
56. CURTIS, C., 1998. Use and abuse of topical dermatological therapy in dogs and cats Part 1. Shampoo therapy. *In Practice.* 1998. Vol. 20, n° 5, pp. 244-251.
57. CURTIS, C., 1999. Use and abuse of topical dermatological therapy in dogs and cats. Part 2. *In Practice.* 1999. Vol. 21, n° 8, pp. 448-454.
58. CVMP, 1994. *Demonstration of efficacy ectoparasiticides* [en ligne]. European Medicines Agency. [Consulté le 22 octobre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.ema.europa.eu/en/demonstration-efficacy-ectoparasiticides>
59. 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>
60. CVMP, 2004. *Position paper regarding availability of products for minor uses and minor species (MUMS)* [en ligne]. London : European Medicines Agency. [Consulté le 10 octobre 2021]. Disponible à l'adresse : https://www.ema.europa.eu/en/documents/position/position-paper-regarding-availability-products-minor-uses-minor-species-mums_en.pdf
61. CVMP, 2018. *Reflection paper on resistance in ectoparasites* [en ligne]. London : European Medicines Agency. [Consulté le 24 février 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.ema.europa.eu/en/reflection-paper-resistance-ectoparasites>
62. CVMP, 2020. *Concept paper for the development of a reflection paper on the environmental risk assessment for parasiticide veterinary medicinal products used in companion animals* [en ligne]. Amsterdam : European Medicines Agency. [Consulté le 10 juillet 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.ema.europa.eu/en/environmental-risk-assessment-parasiticide-veterinary-medicinal-products-used-companion-animals>
63. DAURES, C., 1994. *Les aérosols antiparasitaires dans la lutte contre les puces du chien. Essai d'une association de dichlorvos et de fénitrothion.* Thèse de doctorat vétérinaire. Toulouse : Université Paul Sabatier.
64. DAVIS, J. L. et MAXWELL, L., 2018. Antifungal and Antiviral Drugs. In : RIVIERE, J. E. et PAPICH, M. G. (éd.), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics, Tenth Edition.* Ames : Wiley-Blackwell. pp. 988-1032.
65. DELHAYE, D., 2008. *Effets indésirables et intoxications dus à l'utilisation de médicaments à base de perméthrine chez le chat. Etude épidémiologique.* Thèse de Doctorat Vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard.
66. DEVOS, J., 2018. De nouvelles perspectives de traitements antiparasitaires chez les ruminants. *La Semaine Vétérinaire.* 15 juin 2018. N° 1768, pp. 34-35.
67. DIEPENDAELE, J., 2006. Une démonstration de douche sous bonne pression en Lorraine. *Réussir Pâtre : Le média des éleveurs de moutons* [en ligne]. 25 août 2006. [Consulté le 6 août 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.reussir.fr/patre/une-demonstration-de-douche-sous-bonne-pression-en-lorraine>
68. DUFFY, T. et COLEMAN, B., 1972. Evaluation of Invisible Collar for control of fleas on dogs and cats. *Veterinary medicine, small animal clinician.* 1972. Vol. 67, n° 5, pp. 560-565.

69. DUREL, L., ESTRADA-PEÑA, A., FRANC, M., MEHLHORN, H. et BOUYER, J., 2015. Integrated fly management in European ruminant operations from the perspective of directive 2009/128/EC on sustainable use of pesticides. *Parasitology Research*. 1 février 2015. Vol. 114, n° 2, pp. 379-389.
70. EFSA PANEL ON FOOD ADDITIVES AND NUTRIENT SOURCES ADDED TO FOOD (ANS), 2009. Scientific Opinion on the use of natamycin (E 235) as a food additive. *EFSA Journal*. 2009. Vol. 7, n° 12, pp. 25.
71. EMA, 2017. Tick and flea control agent Bravecto continues to be acceptably safe use. *European Medicines Agency* [en ligne]. 17 août 2017. [Consulté le 18 février 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.ema.europa.eu/en/news/tick-flea-control-agent-bravecto-continues-be-acceptably-safe-use>
72. ENDREJAT, E., 1967. Aperçu général des incidences économiques des principaux ectoparasites ovins et des possibilités de les combattre. *Informations de médecine vétérinaire*. 1967. Vol. 1, n° 2/3, pp. 95-120.
73. ESCCAP, 2018. *Guideline 03 : Control of Ectoparasites in Dogs and Cats. Sixth Edition*. [en ligne]. Malvern : European Scientific Counsel Companion Animal Parasites. [Consulté le 24 février 2021]. Disponible à l'adresse : https://www.esccap.org/uploads/docs/mjy50wev_0720_ESCCAP_Guideline_GL3_v9_1p.pdf
74. EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2020. *Report for 2018 on the results from the monitoring of veterinary medicinal product residues and other substances in live animals and animal products* [en ligne]. [Consulté le 6 novembre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/sp.efsa.2020.EN-1775>
75. FONTAINE, M. et CADORÉ, J.-L., 1995. *Vade-mecum du vétérinaire. 16ème édition*. Paris : Vigot.
76. FORTINEAU, O. et CARNAT-GAUTIER, P., 2014. Disponibilité du médicament vétérinaire : réalité, enjeux et perspectives. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. 2014. Vol. 167, n° 3, pp. 201-207.
77. FRANC, M., 1988. Le traitement des ectoparasites du mouton. *Revue de Médecine vétérinaire*. 1988. Vol. 139, n° 1, pp. 13-20.
78. FRANC, M., 1994. Pucés et méthodes de lutte. *Revue scientifique et technique de l'Office International des Epizooties*. 1994. Vol. 13, n° 4, pp. 1019-1037.
79. FRANC, M., 1997. La lutte chimique contre les mouches responsables de nuisances chez les bovins. *Le Point Vétérinaire*. 1997. Vol. 28, n° spécial « Parasitologie des ruminants », pp. 147-153.
80. FRISCH, J., O'NEILL, C. et KELLY, M., 2000. Using genetics to control cattle parasites - the Rockhampton experience. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*. 2000. N° 30, pp. 253-264.
81. GEORGE, D. R., FINN, R. D., GRAHAM, K. M. et SPARAGANO, O. A. E., 2014. Present and future potential of plant-derived products to control arthropods of veterinary and medical significance. *Parasites & Vectors*. 15 janvier 2014. Vol. 7, n° 1, pp. 28.
82. GEVREY, J., 1988. Résistance aux insecticides et acaricides. *Revue de Médecine Vétérinaire*. 1988. Vol. 139, n° 1, pp. 27-33.
83. GORMAN, C., 2016. Evolution of ectoparasiticide formulations and strategies. *Companion Animal*. 2 février 2016. Vol. 21, n° 2, pp. 79-88.
84. GRANT, D., 1984. Insecticides and their use in the dog and cat. *In Practice*. 1984. Vol. 6, n° 4, pp. 121-127.
85. GROUPEMENT DE RECHERCHE ET DE DÉVELOPPEMENT VÉTÉRINAIRES, 1978a. *Estimation bibliographique des temps d'attente des médicaments vétérinaires*. Paris : Étude de la commission pharmaco-toxicologique.
86. 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.
87. GUAGUÈRE, E., 1995. La démodécie canine : stratégie thérapeutique. *Pratique médicale et chirurgicale de l'Animal de Compagnie*. 1995. Vol. 30, n° numéro spécial Actualités cliniques et thérapeutiques, pp. 295-307.

88. GUILHON, J., JOLIVET, G. et MARCHAND, A., 1975. Considérations sur l'emploi des organo-phosphorés dans le traitement interne de la démodexose canine. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. 1975. Vol. 128, n° 4-5, pp. 243-251.
89. 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.
90. GUPTA, R. C., 2012. Rotenone. In : GUPTA, R. C. (éd.), *Veterinary Toxicology (Second Edition)* [en ligne]. Boston : Academic Press. pp. 620-623. [Consulté le 25 septembre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123859266000521>
91. 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>
92. HACHE, J., 1966. *Les candidoses aviaires : influence de l'oxytétracycline sur la sensibilité du poulet à l'infection par Candida albicans*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Paris : Faculté de Médecine.
93. HALFON, T., 2017a. Exzolt®, un nouveau traitement contre le pou rouge. *La Semaine Vétérinaire*. 7 octobre 2017. N° 1734, pp. 28.
94. HALFON, T., 2017b. On n'arrête plus les oeufs au fipronil. *La Semaine Vétérinaire*. 1 septembre 2017. N° 1729, pp. 10-12.
95. HALFON, T., 2019a. Bravecto® Plus, une protection deux en un. *La Semaine Vétérinaire*. 4 mai 2019. N° 1809, pp. 21.
96. HALFON, T., 2019b. Quelle médecine vétérinaire pour l'élevage biologique ? *La Semaine Vétérinaire*. 1 mars 2019. N° 1798, pp. 40-46.
97. HASSAINE-DAOUADJI, B., 1970. *Recherches de nouvelles méthodes de lutte contre l'hypodermose bovine*. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon : Faculté de médecine et de pharmacie.
98. HERACEK, E., 2020. *Dictionnaire des médicaments vétérinaires et des produits de santé animale commercialisés en France*. 23ème édition. Paris : Editions du Point Vétérinaire.
99. HERVÉ, D., 1969. *La détention de produits pharmaceutiques par le vétérinaire : aspects pratiques*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Paris : Faculté de Médecine.
100. IGOHO, M., 2016. Bravecto chat bientôt disponible. *La Semaine Vétérinaire*. 14 juin 2016. N° 1679, pp. 29.
101. IGOHO-MORADEL, M., 2017. Moxidectine : des RCP bientôt révisés ? *La Semaine Vétérinaire*. 9 juin 2017. N° 1723, pp. 23.
102. 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.
103. INERIS, 2015. *Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : Néonicotinoïdes* [en ligne]. [Consulté le 15 mars 2021]. Disponible à l'adresse : <https://substances.ineris.fr/fr/substance/nom/neonicotinoides>
104. Is Bravecto Safe?, [sans date]. [en ligne]. [Consulté le 18 février 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.isbravectosafe.com/index.htm>
105. JACOB, D., 1969. *Le diazinon dans la lutte contre les ectoparasites du mouton*. Thèse de doctorat vétérinaire. Paris : Faculté de Médecine.
106. JACOBS, D. E., HUTCHINSON, M. J., KRIEGER, K. J. et BARDT, D., 1996. A novel approach to flea control on cats, using pyriproxyfen. *The Veterinary Record*. 1996. Vol. 139, n° 23, pp. 559-561.

107. JACOT, D., 1973. *La démodécie canine. Données récentes sur la pathogénie, contribution à l'étude du traitement*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Créteil : Faculté de Médecine.
108. JACQUIET, P., SHUKRI, S., LIÉNARD, E., FRANC, M. et BOUHSIRA, E., 2015. Stomoxes et taons : biologie, rôles pathogènes et contrôle chez les bovins. *Le Nouveau Praticien Vétérinaire, élevage et santé*. 2015. Vol. 8, n° 32, pp. 13-20.
109. JAUSSAUD, P., 1982. Toxicologie clinique des insecticides. *Bulletin des GTV*. 1982. N° 3, pp. 43-51.
110. JOLIVET, G., 1967. Parasites et maladies parasitaires du chat. *L'Animal de Compagnie*. 1967. Vol. 5, n° 3, pp. 158-183.
111. JONES, I., BRUNTON, E. et BURGESS, I.F., 2014. 0.4% Dimeticone spray, a novel physically acting household treatment for control of cat fleas. *Veterinary Parasitology*. 2014. Vol. 199, n° 1, pp. 99-106.
112. JULE, S., 2002. *Les insecticides chez les carnivores domestiques. Le choix. Extension aux NAC (rongeurs)* [en ligne]. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard. [Consulté le 14 juin 2021]. Disponible à l'adresse : http://www2.vetagro-sup.fr/bib/fondoc/th_sout/dl.php?file=2002lyon044.pdf
113. JUNQUERA, P., 2021. Parasitipedia. [en ligne]. 2021. [Consulté le 30 octobre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://parasitipedia.net/>
114. KERBRAT, L., 2021. *Une histoire de pharmacopée vétérinaire : focus sur l'évolution des antiparasitaires internes de 1970 à 2020*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard.
115. KHAN, M. A., 1973. Toxicity of systemic insecticides. Toxicological considerations in using of organophosphorus insecticides. *The Veterinary Record*. 1973. Vol. 92, n° 16, pp. 411-419.
116. KISS, T., CADAR, D. et SPÎNU, M., 2012. Tick prevention at a crossroad: New and renewed solutions. *Veterinary Parasitology*. 6 juillet 2012. Vol. 187, n° 3, pp. 357-366.
117. KROSS, S., 2020. *Traitement de la démodécie du chien*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Créteil : Faculté de Médecine.
118. 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>
119. LANTUEJOUL, 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.
120. LE SÉAC'H, P., 1975. *Les carbamates insecticides : applications en médecine vétérinaire - toxicologie*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Créteil : Faculté de Médecine.
121. LEGROUX, J. P., 1983. *Etude d'une plaquette auriculaire insecticide à la cyperméthrine pour les bovins*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard.
122. LEMUET, G., 1976. *Activité et toxicité des colliers insecticides diffuseurs de dichlorvos chez le chien*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Créteil : Faculté de Médecine.
123. LENNOZ, G., 1975. *Etude de nouveaux moyens de lutte contre l'hypodermose bovine*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Lyon : Faculté de Médecine.
124. LEVOT, G. et CASBURN, G., 2016. *Hand jetting sheep* [en ligne]. NSW Department of Primary Industries. [Consulté le 7 avril 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.dpi.nsw.gov.au/animals-and-livestock/sheep/health/external-parasites/blowflies/hand-jetting-sheep>
125. LIÉNARD, E., FRANC, M. et BOUHSIRA, E., 2018. La résistance aux pesticides chez les arthropodes. *Bulletin des GTV*. 2018. N° numéro spécial, pp. 37-44.

126. LITTLE, C. et BOXALL, A., 2020. Environmental pollution from pet parasiticides. *Veterinary Record*. 2020. Vol. 186, n° 3, pp. 97-97.
127. LONSDALE, B., SCHMID, H.R. et JUNQUERA, P., 2000. Prevention of blowfly strike on lambs with the insect growth regulator dicyclanil. *Veterinary Record*. 2000. Vol. 147, n° 19, pp. 540-544.
128. 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.
129. LOSSON, B., 2015. La gale psoroptique ovine et bovine : clinique et approches thérapeutiques. *Le Nouveau Praticien Vétérinaire, élevage et santé*. 2015. Vol. 8, n° 32, pp. 21-30.
130. LOSSON, B., 2017. *Dermanyssus gallinae*, le « pou rouge » de la volaille : un parasite qui fait parler de lui. *Le Nouveau Praticien Vétérinaire, élevage et santé*. 2017. Vol. 9, n° 37, pp. 9-12.
131. LUMARET, J.-P. et KADIRI, N., 2018a. 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.
132. LUMARET, J.-P. et KADIRI, N., 2018b. Ecotoxicité : les traitements antiparasitaires persistants, bioaccumulables et toxiques (PBT). Définitions et effets environnementaux. *Journées Nationales des GTV*. Nantes. 2018.
133. MAGAT, A., 1977. Warble fly control in France on a national basis. *Veterinary Parasitology*. 1977. Vol. 3, n° 3, pp. 225-228.
134. MAGE, C., 1993. La gestion des traitements antiparasitaires externes chez les bovins et les ovins. *Bulletin des GTV*. novembre 1993. pp. 133-140.
135. MAGE, C., 2018. *Maladies parasitaires du mouton. Prévention, diagnostic et traitement. 4ème édition*. Paris : Editions France Agricole.
136. MAGE, C., 2019. *Maladies parasitaires des bovins*. Paris : Editions France Agricole.
137. 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.
138. MAHIEU, H., 1974. L'évolution de la contamination du lait par les insecticides organochlorés entre 1970 et 1972. *Le Lait, INRA Editions*. 1974. Vol. 54, n° 533_534, pp. 165-179.
139. MARCHAND, A., 1975. La démodécie canine. *Le Point Vétérinaire*. 1975. Vol. 2, n° 9, pp. 25-30.
140. MARHIC, D., 1973. *Contribution à l'étude de la désinsectisation chimique des locaux d'élevage*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Créteil : Faculté de Médecine.
141. MARSELLA, R., 1999. Advances in Flea Control. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1999. Vol. 29, n° 6, pp. 1407-1424.
142. MCNAIR, C., 2015. Ectoparasites of medical and veterinary importance: drug resistance and the need for alternative control methods. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1 mars 2015. Vol. 67, n° 3, pp. 351-363.
143. MERCADIER, S., 2006. *Transfert de principes actifs chez des bovins au pâturage suite à l'utilisation de formulations pour-on d'endectocide*. Thèse de doctorat vétérinaire. Toulouse : Université Paul Sabatier.
144. MICHEL, B., 1981. *Les teignes bovines. Essais de traitement par un nouveau dérivé de l'imidazole : l'énilconazole en applications locales*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Créteil : Faculté de Médecine.
145. 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/>
146. 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/>
 147. 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/>
 148. 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/>
 149. 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/>
 150. MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS, 2007. *Avis relatifs à la suppression d'autorisations de mises sur le marché de médicaments vétérinaires* [en ligne]. 2007. [Consulté le 27 septembre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.legifrance.gouv.fr/>
 151. 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>
 152. 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/>
 153. 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/>
 154. MOREL, P.-C., 1963. Note sur l'usage des insecticides contre les arthropodes parasites des animaux domestiques (à l'exclusion des agents des myoses). *Revue d'élevage et de médecine vétérinaire des pays tropicaux*. 1963. Vol. 16, n° 1, pp. 53-112.
 155. MORIZOT, B., 1979. *Etude d'un collier insecticide pour chiens et chats à base de diazinon*. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon : Faculté de médecine.
 156. 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>
 157. MOZIER, J.-O., 1969. Advances in cattle ectoparasite control with a discussion of some problems related to treatment with systemic insecticides. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1969. Vol. 154, n° 10, pp. 1206-1213.
 158. MUELLER, R. S., ROSENKRANTZ, W., BENSIGNOR, E., KARAŚ-TECZA, J., PATERSON, T. et SHIPSTONE, M. A., 2020. Diagnosis and treatment of demodicosis in dogs and cats. Clinical consensus guidelines of the World Association for Veterinary Dermatology. *Veterinary Dermatology*. 2020. Vol. 31, n° 1, pp. 4-e2.

159. MUL, M. F., VAN RIEL, J. W., ROY, L., ZOONS, J., ANDRÉ, G., GEORGE, D. R., MEERBURG, B. G., DICKE, M., VAN MOURIK, S. et GROOT KOERKAMP, P. W. G., 2017. Development of a model forecasting *Dermanyssus gallinae*'s population dynamics for advancing Integrated Pest Management in laying hen facilities. *Veterinary Parasitology*. 15 octobre 2017. Vol. 245, pp. 128-140.
160. NEUHAUSER, H., 1974. Amélioration de la lutte contre la phtiriose du boeuf par la méthode "spot-on". *Informations de médecine vétérinaire*. 1974. Vol. 8, n° 4, pp. 348-361.
161. NICKEL, W.E., 1971. Répercussions économiques de l'infestation des bovins australiens par les poux. Progrès réalisés dans l'extermination systémique de ces parasites par la méthode "pour-on". *Informations de médecine vétérinaire*. 1971. Vol. 5, n° 2/3, pp. 380-392.
162. NISBET, A. J. et HUNTLEY, J. F., 2006. Progress and opportunities in the development of vaccines against mites, fleas and myiasis-causing flies of veterinary importance. *Parasite Immunology*. 2006. Vol. 28, n° 4, pp. 165-172.
163. PAGE, S.W., 2008. Chapter 10 - Antiparasitic drugs. In : MADDISON, J.E., PAGE, S.W. et CHURCH, D.B. (éd.), *Small Animal Clinical Pharmacology (Second Edition)* [en ligne]. Edimbourg : W.B. Saunders. pp. 198-260. [Consulté le 15 février 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702028588500129>
164. 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>
165. 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>
166. 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>
167. 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>
168. 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>
169. PASTORET, P. P. et FALIZE, F., 2001. La disponibilité du médicament vétérinaire. *Annales de Médecine Vétérinaire*. 2001. Vol. 145, n° 5, pp. 317-324.
170. PERKINS, R., WHITEHEAD, M., CIVIL, W. et GOULSON, D., 2021. Potential role of veterinary flea products in widespread pesticide contamination of English rivers. *Science of The Total Environment*. 10 février 2021. Vol. 755, pp. 143560.
171. PERRIN, C., MÉMETEAU, S., PARAUD, C. et TAVEAU, C., 2016. « Varron » : en France, la situation épidémiologique est favorable. *Le Point Vétérinaire*. 2016. N° 365, pp. 56-61.

172. PIERSON, J. J. N., 1969. *Traitement de la démodécie sèche du chien par administration orale de 0,0 diméthyl 0,2,4,5 trichlorophényl phosphorothionate (Ectoral)*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Toulouse : Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie.
173. PINTON, L.D., 1975. *Données bibliographiques récentes concernant l'épidémiologie, le diagnostic et la lutte contre la babésiose bovine*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Toulouse : Université Paul Sabatier.
174. 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.
175. PLEMPEL, M. et BÖSHAGEN, H., 1968. Expérimentation d'une nouvelle substance fongicide, le Bay Va 5387 ou chlorhydrate d'éthylamino-3-benzothiazole-1,2. *Informations de Médecine Vétérinaire*. 1968. Vol. 2, n° 4, pp. 259-272.
176. QUINN, P.J., MARKEY, B.K., LEONARD, F.C., FITZPATRICK, E.S., FANNING, S. et HARTIGAN, P.J., 2011. *Veterinary microbiology and microbial disease. Second edition*. Ames : Wiley-Blackwell.
177. RAADSMA, H. W., GRAY, G. D. et WOOLASTON, R. R., 1998. Breeding for disease resistance in Merino sheep in Australia. *Revue scientifique et technique de l'Office International des Epizooties*. 1998. Vol. 17, n° 1, pp. 315-328.
178. REHBY, L., 2008. Un couloir d'aspersion mobile pour désinsectiser en élevage ovin. *Bulletin des GTV*. octobre 2008. N° 46, pp. 13.
179. 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/>
180. Rhodeo Poudre Triphasée aviaire, [sans date]. *Greenvet* [en ligne]. [Consulté le 11 octobre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.greenvet.fr/rhodeo-anti-parasitaire-aviaire/>
181. RICHOU-BAC, L. et VENANT, A., 1985. Une nouvelle famille d'insecticides : les pyréthrinoïdes de synthèse. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. 1985. N° 58, pp. 199-212.
182. RIVIERE, J.E. et PAPICH, M.G., 2018. *Veterinary pharmacology and therapeutics. 10th edition*. Ames : Wiley-Blackwell.
183. ROSTANG, A., 2018. Traitements antiparasitaires. Comment bien déterminer son schéma posologique. *Bulletin des GTV*. 2018. N° spécial, pp. 53-67.
184. ROUSSEAU, M., POURTALLIER, J. et TALIERCIO, Y., 1971. Pollution des œufs par des résidus de pesticides organo-chlorés (Fréquence, importance, origine). *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. 1971. Vol. 124, n° 1, pp. 27-32.
185. ROUSSEAU, M., POURTALLIER, J. et TALIERCIO, Y., 1972. Causes de pollution des œufs et des viandes de la Poule domestique (*Gallus-Gallus L.*) par des résidus de pesticides organo-chlorés. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. 1972. Vol. 125, n° 1, pp. 39-45.
186. ROUSSEL, A., 2019. Traitement de la démodécie canine : intérêt des isoxazolines. *PratiqueVet*. 2019. N° 54, pp. 442-445.
187. 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.
188. RUST, M., 2016. Insecticide Resistance in Fleas. *Insects*. 17 mars 2016. Vol. 7, n° 1, pp. 10.
189. RUST, M. K., 2005. Advances in the control of *Ctenocephalides felis* (cat flea) on cats and dogs. *Trends in Parasitology*. 1 mai 2005. Vol. 21, n° 5, pp. 232-236.
190. RUST, M. K., 2020. Recent Advancements in the Control of Cat Fleas. *Insects*. octobre 2020. Vol. 11, n° 10, pp. 668.

191. SABOUREAU, L., 2017. Mesures biologiques : utiliser les prédateurs naturels des mouches. <https://www.alliance-elevage.com/informations/magazine-bulletin-de-l-alliance> [en ligne]. 2017. [Consulté le 19 novembre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.alliance-elevage.com/informations/article/mesures-biologiques-utiliser-les-predateurs-naturels-des-mouches>
192. SADARIA, A., SUTTON, R., MORAN, K., TEERLINK, J., BROWN, J. V. et HALDEN, R. U., 2017. Passage of fiproles and imidacloprid from urban pest control uses through wastewater treatment plants in northern California, USA. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2017. Vol. 36, n° 6, pp. 1473-1482.
193. SALES, N., SUANN, M. et KOEFORD, K., 2020. Dicyclanil resistance in the Australian sheep blowfly, *Lucilia cuprina*, substantially reduces flystrike protection by dicyclanil and cyromazine based products. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*. 1 décembre 2020. Vol. 14, pp. 118-125.
194. SANGSTER, N., 2001. Managing parasiticide resistance. *Veterinary Parasitology*. 2001. N° 98, pp. 89-109.
195. SCHUHMACHER, K., FRESNAY, E., BEGON, E., ROUGIER, S. et LAURENTIE, S., 2017. Etude rétrospective des effets indésirables graves des antiparasitaires externes. *Le Point Vétérinaire*. 2017. N° 374, pp. 28-34.
196. 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.
197. SELZER, P. M. et EPE, C., 2021. Antiparasitics in Animal Health: Quo Vadis? *Trends in Parasitology*. 2021. Vol. 37, n° 1, pp. 77-89.
198. SIGOGNAULT FLOCHLAY, a., THOMAS, E. et SPARAGANO, O., 2017. Poultry red mite (*Dermanyssus gallinae*) infestation: a broad impact parasitological disease that still remains a significant challenge for the egg-laying industry in Europe. *Parasites & Vectors*. 1 août 2017. Vol. 10, n° 1, pp. 357.
199. SPARAGANO, O. A. E., GEORGE, D. R., HARRINGTON, D. W. J. et GIANGASPERO, A., 2014. Significance and control of the poultry red mite, *Dermanyssus gallinae*. *Annual Review of Entomology*. 2014. Vol. 59, pp. 447-466.
200. SPILMONT, C., 2004. *La démodécie canine : données actuelles*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard.
201. STOCKHOLM CONVENTION, 2019. The POPs. [en ligne]. 2019. [Consulté le 13 novembre 2021]. Disponible à l'adresse : <http://chm.pops.int/TheConvention/ThePOPs/tabid/673/Default.aspx>
202. TARR, A., 2020. Rational use of companion animal parasiticides. *Veterinary Record*. 2020. Vol. 187, n° 2, pp. 75-75.
203. TAYLOR, M. A., 2001. Recent developments in ectoparasiticides. *The Veterinary Journal*. 2001. Vol. 161, n° 3, pp. 253-268.
204. TAYLOR, M.A., COOP, R.L. et WALL, R.L., 2015. *Veterinary parasitology. 4th edition* [en ligne]. Ames : Wiley-Blackwell. [Consulté le 11 février 2021]. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781119073680>
205. TEERLINK, J., HERNANDEZ, J. et BUDD, R., 2017. Fipronil washoff to municipal wastewater from dogs treated with spot-on products. *Science of The Total Environment*. 1 décembre 2017. Vol. 599-600, pp. 960-966.
206. THIEULIN, G., PANTALÉON, J., RICHOU, L. et CUMONT, G., 1967. Les résidus de pesticides dans le lait et les produits laitiers. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. 1967. Vol. 120, n° 1, pp. 37-46.
207. THOMAS, E., CHIQUET, M., SANDER, B., ZSCHIESCHE, E. et FLOCHLAY, A., 2017. Field efficacy and safety of fluralaner solution for administration in drinking water for the treatment of poultry red mite (*Dermanyssus gallinae*) infestations in commercial flocks in Europe. *Parasites & Vectors*. 9 octobre 2017. Vol. 10, n° 1, pp. 457.

208. THOMBRE, A. G., 2004. Oral delivery of medications to companion animals: palatability considerations. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 23 juin 2004. Vol. 56, n° 10, pp. 1399-1413.
209. TOMER, H., BLUM, T., ARYE, I., FAIGENBOIM, A., GOTTLIEB, Y. et MENT, D., 2018. Activity of native and commercial strains of *Metarhizium* spp. against the poultry red mite *Dermanyssus gallinae* under different environmental conditions. *Veterinary Parasitology*. 15 octobre 2018. Vol. 262, pp. 20-25.
210. VANDAËLE, E., 1994. D.M.V. Mise à jour. *Le Point Vétérinaire*. 1994. Vol. 26, n° 161, pp. 285-287.
211. VANDAËLE, E., 1999. Alerte rouge au dimpylate à la radio et à la télévision. *La Semaine Vétérinaire*. 2 octobre 1999. N° 947, pp. 30-31.
212. VANDAËLE, E., 2005. Le premier vaccin contre la teigne bovine assainit les cheptels. *La Semaine Vétérinaire*. 2 avril 2005. N° 1175, pp. 30.
213. VANDAËLE, E., 2007a. La révolution thérapeutique est en marche ininterrompue depuis trente ans. *La Semaine Vétérinaire*. 5 octobre 2007. N° 1285, pp. 32-35.
214. VANDAËLE, E., 2007b. Trois nouveaux antiparasitaires externes sur prescription vétérinaire. *Le Point Vétérinaire*. 2007. Vol. 38, n° 276, pp. 20-21.
215. VANDAËLE, E., 2007c. Fort-Dodge mise sur la métaflumizone pour réussir sur le marché canin et félin. *La Semaine Vétérinaire*. 7 avril 2007. N° 1264 et 1265, pp. 22.
216. VANDAËLE, E., 2008a. Avec l'interdiction du lindane, traiter une banale gale d'oreille devient moins facile. *La Semaine Vétérinaire*. 1 février 2008. N° 1300.
217. VANDAËLE, E., 2008b. Virbac invente les premiers vermifuges à croquer. *La Semaine Vétérinaire*. 5 septembre 2008. N° 1325, pp. 26.
218. VANDAËLE, E., 2009. Novartis invente une nouvelle galénique, le chewy, pour Milbemax® chiens. *La Semaine Vétérinaire* [en ligne]. 17 juillet 2009. N° 1368. [Consulté le 12 avril 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.lepointveterinaire.fr/actualites/actualites-professionnelles/novartis-invente-une-nouvelle-galenique-le-chewy-pour-milbemaxr-chiens.html>
219. VANDAËLE, E., 2010. 2 tableaux de 700 substances autorisées et 10 interdites remplacent 4 annexes de LMR. *La Semaine Vétérinaire*. 19 février 2010. N° 1393, pp. 22.
220. VANDAËLE, E., 2011. Les comprimés de spinosad tuent les puces en moins de quatre heures pendant un mois. *La Semaine Vétérinaire* [en ligne]. 3 juin 2011. N° 1453. [Consulté le 16 mars 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/la-semaine-veterinaire/article/n-1453/les-comprimés-de-spinosad-tuent-les-puces-en-moins-de-quatre-heures-pendant-un-mois.html>
221. VANDAËLE, E., 2012. L'indoxacarbe est le dernier-né de la saison 2012 contre les puces... des chats. *La Semaine Vétérinaire*. 22 juin 2012. N° 1501, pp. 21.
222. 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.
223. 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.
224. VANDAËLE, E., 2014b. Insecticide, acaricide, répulsif et IGR : un nouveau spot-on à spectre extralarge pour chiens. *La Semaine Vétérinaire*. 7 février 2014. N° 1571, pp. 18.
225. VANDAËLE, E., 2015. La perméthrine associée au fipronil. *La Semaine Vétérinaire*. 20 février 2015. N° 1618, pp. 24.

226. VANDAËLE, E., 2021. Virbac obtient une AMM pour un vaccin teigne bovine pour succéder aux ATU et à l'arrêt de Bovilis® Ringvac. *Lefil.vet* [en ligne]. 28 avril 2021. [Consulté le 1 octobre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.lefil.vet/?art=1676&init=1>
227. VIDAL, la base de référence sur les médicaments, [sans date]. VIDAL [en ligne]. [Consulté le 18 février 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.vidal.fr/medicaments.html>
228. VIDAL-NAQUET, N., 2009. Les antiparasitaires utilisés pour lutter contre la FCO sont suspectés d'intoxiquer les abeilles. *La Semaine Vétérinaire*. 27 février 2009. N° 1349, pp. 22.
229. VIRELY, T., 1992. *La rotenone*. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard.
230. VUILLAUME, R., 1975. Pharmacie vétérinaire. *Le Point Vétérinaire*. 1975. Vol. 2, n° 10, pp. 65-68.
231. WALL, R., 2007. Ectoparasites: Future challenges in a changing world. *Veterinary Parasitology*. 19 août 2007. Vol. 148, n° 1, pp. 62-74.
232. WALL, R., ROSE, H., ELLSE, L. et MORGAN, E., 2011. Livestock ectoparasites: Integrated management in a changing climate. *Veterinary Parasitology*. 4 août 2011. Vol. 180, n° 1, pp. 82-89.
233. WHO EXPERT COMMITTEE ON VECTOR BIOLOGY AND CONTROL, 1992. *Résistance des vecteurs aux pesticides : quinzième rapport du Comité OMS d'experts de la biologie des vecteurs et de la lutte antivectorielle* [en ligne]. Genève : Organisation mondiale de la Santé. [Consulté le 26 octobre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37700>
234. WINDLEY, M. J., HERZIG, V., DZIEMBOROWICZ, S. A., HARDY, M. C., KING, G. F. et NICHOLSON, G. M., 2012. Spider-Venom Peptides as Bioinsecticides. *Toxins*. 22 mars 2012. Vol. 4, n° 3, pp. 191-227.
235. WISMER, T. et MEANS, C., 2018. Toxicology of Newer Insecticides in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 novembre 2018. Vol. 48, n° 6, pp. 1013-1026.
236. WITCHEY-LAKSHMANAN, L.C., 1999. Long-acting control of ectoparasites: a review of collar technologies for companion animals. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1999. Vol. 38, n° 2, pp. 113-122.
237. WOLKEN, S., FRANC, M., BOUHSIRA, E., WISEMAN, S., HAYES, B., SCHNITZLER, B. et JACOBS, D. E., 2012. Evaluation of spinosad for the oral treatment and control of flea infestations on dogs in Europe. *Veterinary Record*. 2012. Vol. 170, n° 4, pp. 99.
238. ZANINOTTO, V., 2018. *Comment les pesticides utilisés dans les élevages menacent les abeilles*. Union Nationale de l'Apiculture Française.
239. ZHOU, X., HOHMAN, A. E. et HSU, W. H., 2021. Current review of isoxazoline ectoparasiticides used in veterinary medicine. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 17 mars 2021. pp. 15.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Tableaux récapitulatifs des parasites externes des animaux de rente et de compagnie de France et d'Europe occidentale (Taylor, Coop, Wall 2015; Quinn et al. 2011)

INSECTES				
DIPTÈRES	NÉMATOCÈRES	Culicidae	<i>Anopheles sp.</i>	Mammifères et oiseaux domestiques, Homme
			<i>Culex sp.</i>	
			<i>Aedes sp.</i>	
		Ceratopogonidae	<i>Culicoides sp.</i>	
		Simuliidae	<i>Simulium sp.</i>	
		Psychodidae	<i>Phlebotomus sp.</i>	
	BRACHYCÈRES	Tabanidae	<i>Tabanus sp.</i>	Grands mammifères, Homme
			<i>Haematopota sp.</i>	
			<i>Chrysops sp.</i>	
		Muscidae	<i>Musca sp.</i>	Animaux domestiques, Homme
			<i>Stomoxys calcitrans</i>	Bovins, ovins, caprins, chevaux, chien, Homme
			<i>Haematobia irritans</i> <i>Haematobia stimulans</i>	Bovins, ovins, caprins, chevaux
		Sarcophagidae	<i>Sarcophaga carnaria</i>	Bovins, ovins
			<i>Wohlfahrtia magnifica</i>	Ovins, volailles, mammifères domestiques
		Calliphoridae	<i>Lucilia sericata</i>	Ovins, mammifères domestiques
			<i>Calliphora vicina</i> <i>Calliphora vomitoria</i>	
			<i>Phormia regina</i> <i>Phormia terraenovae</i>	
		Oestridae	<i>Hypoderma bovis</i> <i>Hypoderma lineatum</i>	Bovins
			<i>Gasterophilus intestinalis</i> <i>Gasterophilus inermis</i> <i>Gasterophilus nasalis</i> <i>Gasterophilus haemorrhoidalis</i> <i>Gasterophilus pecorum</i>	Équidés
			<i>Oestrus ovis</i>	Ovins, caprins
Hippoboscidae	<i>Hippobosca equina</i>		Chevaux, bovins	
	<i>Melophagus ovinus</i>	Ovins		

INSECTES (SUITE)				
PHYTRAPTÈRES	MALLOPHAGES	Menoponidae	<i>Menopon gallinae</i> <i>Menopon leucoanthum</i>	Poule, dinde, canard Canard
			<i>Menacanthus stramineus</i>	Galliformes, canari
		Philopteridae	<i>Cuclotogaster heterographus</i>	Poule
			<i>Lipeurus caponis</i>	Poule
			<i>Goniocotes gallinae</i>	Poule
			<i>Goniodes dissimilis</i>	Poule
			<i>Columbicola columbae</i>	Pigeon
		Trichodectidae	<i>Bovicola bovis</i> <i>Bovicola ovis</i> <i>Bovicola caprae</i> <i>Bovicola limbata</i> <i>Bovicola equi</i>	Bovins Ovins Caprins Chèvre angora Chevaux
			<i>Trichodectes canis</i>	Chien
	<i>Felicola subrostratus</i>		Chat	
	ANOPILOURES	Haematopinidae	<i>Haematopinus suis</i> <i>Haematopinus asini</i> <i>Haematopinus eurysternus</i>	Porc Equidés Bovins
		Linognathidae	<i>Linognathus vituli</i> <i>Linognathus ovis</i> <i>Linognathus stenopsis</i> <i>Linognathus setosus</i>	Bovins Ovins Caprins Chien
			<i>Solenopotes capillatus</i>	Bovins
SIPHONAPTÈRES			Pulicidae	<i>Pulex irritans</i>
	<i>Spilopsyllus cuniculi</i>	Lapin, chien, chat		
	<i>Ctenocephalides felis</i> <i>Ctenocephalides canis</i>	Chien, chat, Homme		
	<i>Ceratophyllus gallinae</i>	Volaille		
HÉMIPTÈRES	Cimicidae	<i>Cimex sp.</i>	Mammifères et oiseaux	

ACARIENS						
ACARIFORMES	SARCOPTIFORMES	Epidermoptidae	<i>Epidermoptes bilobatus</i>	Volailles		
			<i>Rivoltasia bifurcata</i>	Volailles		
		Sarcoptidae	<i>Sarcoptes scabiei</i>	Mammifères domestiques, Homme		
			<i>Notoedres cati</i>	Chat		
			<i>Cnemidocoptes gallinae</i> <i>Cnemidocoptes mutans</i>	Poule, dinde, faisan, oie Poule, dinde		
		Psoroptidae	<i>Psoroptes ovis</i> <i>Psoroptes cuniculi</i>	Ovins, bovins, caprins, chevaux, lapin Lapin, caprins, ovins, chevaux		
			<i>Chorioptes bovis</i>	Bovins, ovins, caprins, chevaux, lapin		
			<i>Otodectes cynotis</i>	Chien, chat		
		Analgidae	<i>Megninia cubitalis</i> <i>Megninia columbae</i>	Volaille Pigeon		
		Laminosioptidae	<i>Laminosioptes cysticola</i>	Poule, dinde, pigeon		
	Cytoditidae	<i>Cytodites nudus</i>	Volaille, canari			
	Listrophoridae	<i>Listrophorus gibbus</i>	Lapin			
	TROMBIDIFORMES	Trombiculidae	<i>Trombicula autumnalis</i>	Animaux domestiques, Homme		
		Leeuwenhoeekiidae	<i>Straelensia cynotis</i>	Chien		
		Cheyletidae	<i>Cheyletiella parasitivorax</i> <i>Cheyletiella yasguri</i> <i>Cheyletiella blakei</i>	Lapin Chien Chat		
			Demodicidae	<i>Demodex bovis</i> <i>Demodex ovis</i> <i>Demodex caprae</i> <i>Demodex equi</i> <i>Demodex phylloides</i> <i>Demodex canis</i> <i>Demodex cati</i>	Bovins Ovins Caprins Chevaux Porc Chien Chat	
	PARASITIFORMES			MESOSTIGMATA	Dermanyssidae	<i>Dermanyssus gallinae</i>
		<i>Ornithonyssus sylviarum</i>				Volailles
		Halarachnidae			<i>Pneumonyssoides caninum</i>	Chien
<i>Raillietia caprae</i>					Caprins, ovins	
IXODIDA		Ixodidae		<i>Ixodes ricinus</i>	Ovins, bovins, caprins, mammifères, oiseaux	
			<i>Dermacentor reticulatus</i> <i>Dermacentor marginatus</i>	Mammifères		
			<i>Haemaphysalis punctata</i>	Mammifères		
			<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Chien, mammifères, oiseaux		
	Argasidae	<i>Argas reflexus</i> <i>Argas persicus</i>	Pigeon Poule, dinde			

CHAMPIGNONS		
ASCOMYCOTA	<i>Microsporum canis</i> <i>Microsporum gypseum</i> <i>Microsporum nanum</i> <i>Microsporum gallinae</i>	Chat, chien, chevaux Chevaux, chien Porc Poule, dinde
	<i>Trichophyton mentagrophytes</i> <i>Trichophyton verrucosum</i> <i>Trichophyton equinum</i>	Chien, chevaux Bovins, chevaux Chevaux
	<i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Aspergillus flavus</i> <i>Aspergillus nidulans</i> <i>Aspergillus niger</i>	Oiseaux, chevaux, bovins, chien
	<i>Candida albicans</i>	Volaille, bovins, porc, chevaux, chien, chat
BASIDIOMYCOTA	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Chat, chien, bovins, chevaux
	<i>Malassezia pachydermatis</i>	Chien, chat

**ANNEXE 2 : Tableaux récapitulatifs des principes actifs disponibles
par maladie parasitaire et par espèce en 1970 et 2020**

B O V I N S		
PARASITOSE	MOLÉCULES EN 1970	MOLÉCULES EN 2020 AVEC AMM
HYPODERMOSE	<ul style="list-style-type: none"> - Roténone - Organochlorés : H.C.H. / LINDANE, ALDRINE - Organophosphorés : FENCHLORPHOS, CRUFOMATE, TRICHLORFON, FENTHION, BROMOPHOS 	<ul style="list-style-type: none"> - Organophosphorés : PHOXIME - Lactones macrocycliques : IVERMECTINE, DORAMECTINE, ÉPRINOMECTINE, MOXIDECTINE
MOUCHES <i>Haematobia irritans,</i> <i>Stomoxys calcitrans,</i> <i>Musca sp.</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Organophosphorés : CROTOXYPHOS 	<ul style="list-style-type: none"> - Pyréthriinoïdes : DELTAMÉTHRINE, CYPERMÉTHRINE - Lactones macrocycliques : IVERMECTINE, DORAMECTINE, ÉPRINOMECTINE, MOXIDECTINE
POUX	<ul style="list-style-type: none"> - Roténone - Organochlorés : D.D.T., H.C.H. / LINDANE, CHLORDANE - Organophosphorés : FENCHLORPHOS, CRUFOMATE, TRICHLORFON, COUMAPHOS, CHLORFENVINPHOS, CROTOXYPHOS 	<ul style="list-style-type: none"> - Organophosphorés : PHOXIME - Pyréthriinoïdes : DELTAMÉTHRINE - Lactones macrocycliques : IVERMECTINE, DORAMECTINE, ÉPRINOMECTINE, MOXIDECTINE
GALES SARCOPTIQUE, PSOROPTIQUE, CHORIOPTIQUE	<ul style="list-style-type: none"> - Sulfures alcalins - Roténone - Organochlorés : H.C.H. / LINDANE - Organophosphorés : TRICHLORFON, COUMAPHOS, CHLORFENVINPHOS - Carbamates : CARBARYL, PROPOXUR - Di-chloro-1-2-(chloro-4'-benzène sulfonyl)-1-éthylène (Mysocoïl ND) 	<ul style="list-style-type: none"> - Organophosphorés : PHOXIME - Lactones macrocycliques : IVERMECTINE, DORAMECTINE, ÉPRINOMECTINE, MOXIDECTINE
TIQUES	<ul style="list-style-type: none"> - Organochlorés : H.C.H. / LINDANE, CHLORDANE, TOXAPHÈNE - Organophosphorés : FENCHLORPHOS, TRICHLORFON, COUMAPHOS, CHLORFENVINPHOS, CROTOXYPHOS - Carbamates : CARBARYL, PROPOXUR 	<ul style="list-style-type: none"> - Organophosphorés : PHOXIME - Pyréthriinoïdes : FLUMÉTHRINE, DELTAMÉTHRINE
TEIGNE	<p>Traitements locaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Natamycine - Dérivés iodés : teinture d'iode, glycérine iodée - Acide salicylique - Triacétate de glycérine - Di-chloro-1-2-(chloro-4'-benzène sulfonyl)-1-éthylène (Mysocoïl ND) - Benzisothiazole - Acide undécylénique - Laurylsulfonate de cuprammonium <p>Traitements par voie générale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Griséofulvine 	<p>Traitement local :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Azolés : ÉNILCONAZOLE <p>Vaccination</p>

OVINS et CAPRINS		
PARASITOSE	MOLÉCULES EN 1970	MOLÉCULES EN 2020 AVEC AMM
GALE PSOROPTIQUE	<ul style="list-style-type: none"> - Arsenicaux - Organochlorés : H.C.H. / LINDANE, TOXAPHÈNE, CHLORDANE, DIELDRINE - Organophosphorés : COUMAPHOS, CHLORFENVINPHOS 	<ul style="list-style-type: none"> - Organophosphorés : PHOXIME - Lactones macrocycliques : IVERMECTINE, DORAMECTINE, MOXIDECTINE
OESTROSE OVINE	<ul style="list-style-type: none"> - Sulfure de carbone - Organophosphorés : CRUFOMATE - Carbamates : CARBARYL 	<ul style="list-style-type: none"> - Lactones macrocycliques : IVERMECTINE, DORAMECTINE, MOXIDECTINE
MYIASSES	<ul style="list-style-type: none"> - Organophosphorés : CHLORFENVINPHOS - Carbamates : CARBARYL 	<ul style="list-style-type: none"> - Organophosphorés : PHOXIME - Pyréthri-noïdes : DELTAMÉTHRINE, CYPERMÉTHRINE - IGR : DICYCLANIL
POUX	<ul style="list-style-type: none"> - Roténone - Organochlorés : D.D.T., H.C.H. / LINDANE, CHLORDANE - Organophosphorés : CRUFOMATE, COUMAPHOS, CHLORFENVINPHOS, CROTOXYPHOS 	<ul style="list-style-type: none"> - Organophosphorés : PHOXIME - Pyréthri-noïdes : DELTAMÉTHRINE, CYPERMÉTHRINE - Lactones macrocycliques : IVERMECTINE, DORAMECTINE
MÉLOPHAGES	<ul style="list-style-type: none"> - Organophosphorés : CRUFOMATE, COUMAPHOS 	<ul style="list-style-type: none"> - Organophosphorés : PHOXIME - Pyréthri-noïdes : DELTAMÉTHRINE - Lactones macrocycliques : IVERMECTINE, DORAMECTINE
TIQUES	<ul style="list-style-type: none"> - Organochlorés : H.C.H. / LINDANE, CHLORDANE, TOXAPHÈNE - Organophosphorés : COUMAPHOS, CHLORFENVINPHOS, CROTOXYPHOS - Carbamates : CARBARYL 	<ul style="list-style-type: none"> - Organophosphorés : PHOXIME - Pyréthri-noïdes : DELTAMÉTHRINE, CYPERMÉTHRINE

P O R C I N S		
PARASITOSE	MOLÉCULES EN 1970	MOLÉCULES EN 2020 AVEC AMM
GALE SARCOPTIQUE	<ul style="list-style-type: none"> - Organochlorés : H.C.H. / LINDANE, CHLORDANE, TOXAPHÈNE - Organophosphorés : CROTOXYPHOS - Carbamates : CARBARYL 	<ul style="list-style-type: none"> - Organophosphorés : PHOXIME - Lactones macrocycliques : IVERMECTINE, DORAMECTINE

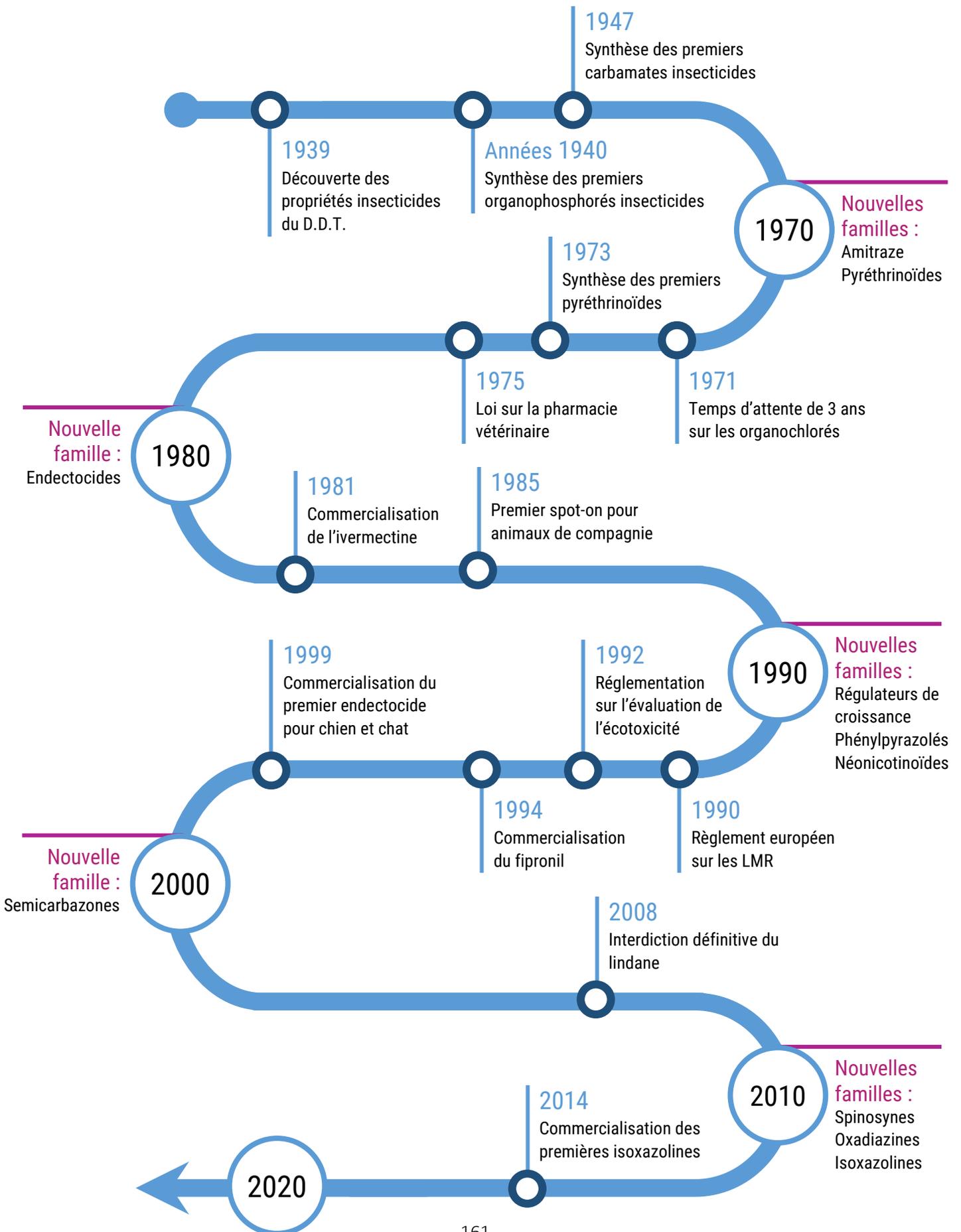
V O L A I L L E S		
PARASITOSE	MOLÉCULES EN 1970	MOLÉCULES EN 2020 AVEC AMM
<i>Dermanyssus gallinae</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Organochlorés : H.C.H. / LINDANE, CHLORDANE - Organophosphorés : TRICHLORFON, COUMAPHOS - Carbamates : CARBARYL 	<ul style="list-style-type: none"> - Organophosphorés : PHOXIME - Isoxazolines : FLURALANER
TIQUES MOLLES	<ul style="list-style-type: none"> - Organochlorés : H.C.H. / LINDANE - Organophosphorés : TÉTRACHLORVINPHOS - Carbamates : CARBARYL 	<i>Pas d'AMM</i>
GALE CNEMIDOCOPTIQUE	<ul style="list-style-type: none"> - Organochlorés : H.C.H. / LINDANE - Organophosphorés : TRICHLORFON, TÉTRACHLORVINPHOS - Carbamates : CARBARYL 	<i>Pas d'AMM</i>
POUX	<ul style="list-style-type: none"> - Organophosphorés : TÉTRACHLORVINPHOS, CROTOXYPHOS - Carbamates : CARBARYL 	<i>Pas d'AMM</i>
TEIGNE	Traitements locaux : <ul style="list-style-type: none"> - Glycérine iodée - Vaseline formolée 	<i>Pas d'AMM</i>

C H I E N		
PARASITOSE	MOLÉCULES EN 1970	MOLÉCULES EN 2020 AVEC AMM
DÉMODÉCIE CANINE	<ul style="list-style-type: none"> - Huile de cade - Huile de chaulmoogra - Benzoate de benzyle - Organophosphorés : FENCHLORPHOS 	<ul style="list-style-type: none"> - Amitraze - Lactones macrocycliques : MILBÉMYCINE OXIME, MOXIDECTINE - Isoxazolines : AFOXOLANER, FLURALANER, SAROLANER
OTACARIOSE	<ul style="list-style-type: none"> - Benzoate de benzyle - Terpinéol - Glycérine iodée - Organochlorés : H.C.H. / LINDANE - Organophosphorés : FENCHLORPHOS 	<ul style="list-style-type: none"> - Pyréthrinoïdes : PERMÉTHRINE - Lactones macrocycliques : SÉLAMECTINE, MOXIDECTINE - Isoxazolines : SAROLANER
GALE SARCOPTIQUE	<ul style="list-style-type: none"> - Benzoate de benzyle - Roténone - Terpinéol - Organochlorés : H.C.H. / LINDANE - Organophosphorés : FENCHLORPHOS 	<ul style="list-style-type: none"> - Lactones macrocycliques : SÉLAMECTINE, MOXIDECTINE, MILBÉMYCINE OXIME - Isoxazolines : AFOXOLANER, FLURALANER, SAROLANER
TIQUES	<ul style="list-style-type: none"> - Organochlorés : H.C.H. / LINDANE - Organophosphorés : FENCHLORPHOS, COUMAPHOS, CHLORFENVINPHOS - Carbamates : CARBARYL, PROPOXUR 	<ul style="list-style-type: none"> - Organophosphorés : DIMPYLATE - Pyréthrinoïdes : PERMÉTHRINE, FLUMÉTHRINE, DELTAMÉTHRINE, TÉTRAMÉTHRINE - Phénylpyrazolés : FIPRONIL, PYRIPROLE - Isoxazolines : AFOXOLANER, FLURALANER, SAROLANER, LOTILANER
PUCES, POUX	<ul style="list-style-type: none"> - Pyrèthre et pyréthrine - Roténone - Organochlorés : D.D.T., H.C.H. / LINDANE - Organophosphorés : FENCHLORPHOS, COUMAPHOS, CHLORFENVINPHOS, DICHLORVOS - Carbamates : CARBARYL, PROPOXUR 	<ul style="list-style-type: none"> - Organophosphorés : DIMPYLATE - Pyréthrinoïdes : PERMÉTHRINE, FLUMÉTHRINE, DELTAMÉTHRINE, TÉTRAMÉTHRINE - Lactones macrocycliques : SÉLAMECTINE - IGR : LUFÉNURON, PYRIPROXYFÈNE, S-MÉTHOPRÈNE - Phénylpyrazolés : FIPRONIL, PYRIPROLE - Néonicotinoïdes : IMIDACLOPRIDE, NITEMPYRAM, DINOTÉFURANE - Spinosad - Indoxacarbe - Isoxazolines : AFOXOLANER, FLURALANER, SAROLANER, LOTILANER
MOUSTIQUES, PHLÉBOTOMES	<i>Indication non évoquée</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Pyréthrinoïdes : PERMÉTHRINE, FLUMÉTHRINE, DELTAMÉTHRINE
TEIGNE	<p>Traitements locaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Natamycine - Dérivés iodés : TEINTURE D'IODE, GLYCÉRINE IODÉE - Acide salicylique - Triacétate de glycérine - Acide undécylénique - Laurylsulfonate de cuprammonium - Benzisothiazole <p>Traitements par voie générale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Griséofulvine 	<p>Traitements locaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dérivés iodés : TEINTURE D'IODE, POVIDONE IODÉE - Azolés : ÉNILCONAZOLE, MICONAZOLE <p>Traitements par voie générale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Azolés : KÉTOCONAZOLE - Griséofulvine

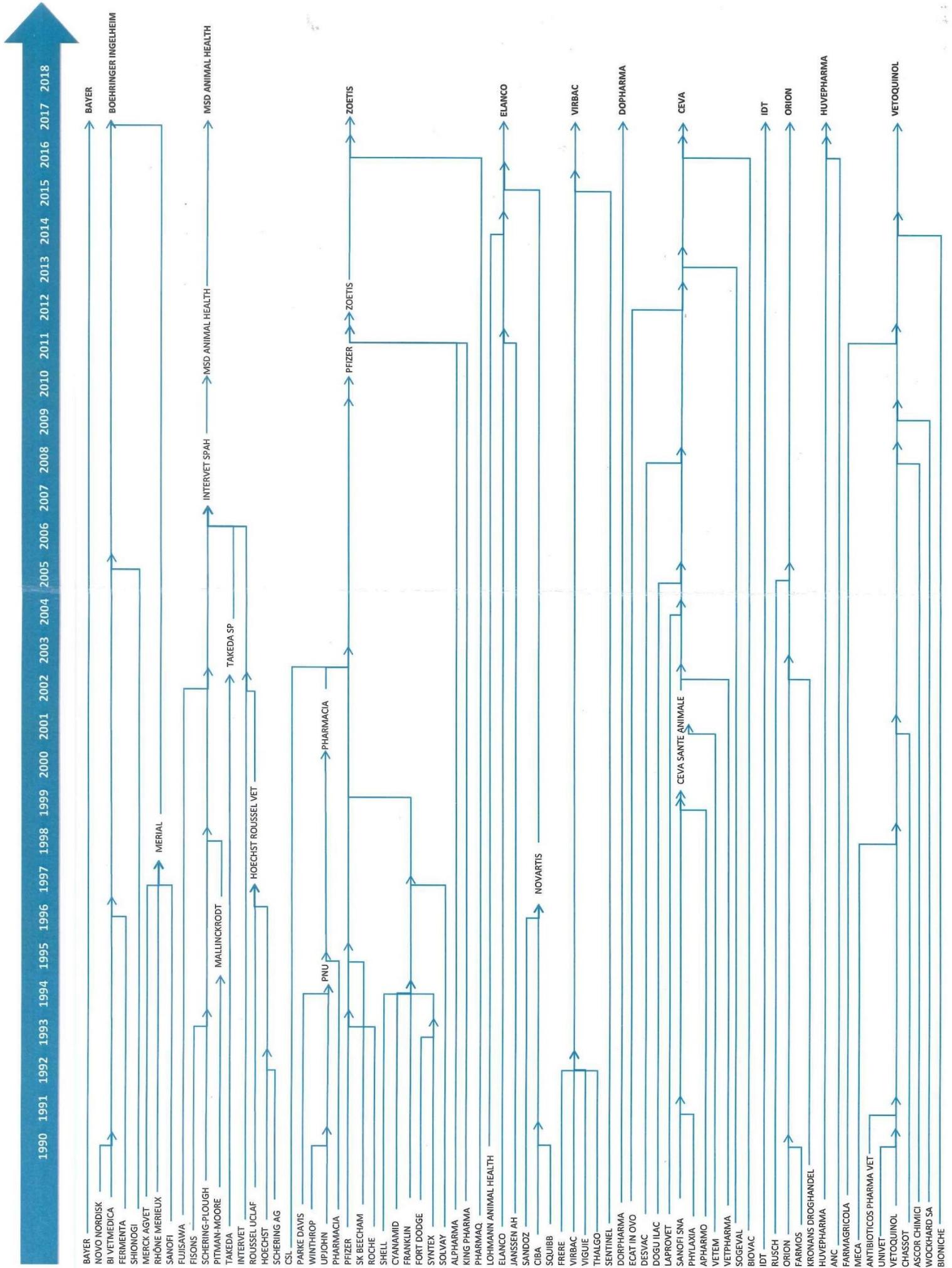
C H A T		
PARASITOSE	MOLÉCULES EN 1970	MOLÉCULES EN 2020 AVEC AMM
OTACARIOSE	<ul style="list-style-type: none"> - Terpinéol - Glycérine iodée - Organophosphorés : FENCHLORPHOS 	<ul style="list-style-type: none"> - Pyréthri-noïdes : PERMÉTHRINE - Lactones macrocycliques : SÉLAMECTINE, IVERMECTINE, ÉPRINOMECTINE - Isoxazolines : FLURALANER, SAROLANER
TIQUES	<ul style="list-style-type: none"> - Organophosphorés : FENCHLORPHOS - Carbamates : CARBARYL, PROPOXUR 	<ul style="list-style-type: none"> - Organophosphorés : DIMPYLATE - Pyréthri-noïdes : FLUMÉTHRINE, TÉTRAMÉTHRINE - Fipronil - Isoxazolines : FLURALANER, SAROLANER, LOTILANER
PUCES, POUX	<ul style="list-style-type: none"> - Pyrèthre et pyréthrines - Roténone - Organophosphorés : FENCHLORPHOS, DICHLORVOS - Carbamates : CARBARYL, PROPOXUR 	<ul style="list-style-type: none"> - Organophosphorés : DIMPYLATE - Pyréthri-noïdes : FLUMÉTHRINE, TÉTRAMÉTHRINE - Lactones macrocycliques : SÉLAMECTINE - IGR : LUFÉNURON, PYRIPROXYFÈNE, S-MÉTHOPRÈNE - Fipronil - Néonicotinoïdes : IMIDACLOPRIDE, NITEMPYRAM, DINOTÉFURANE - Spinosad - Indoxacarbe - Isoxazolines : FLURALANER, SAROLANER, LOTILANER
TEIGNE	<p>Traitements locaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Natamycine - Dérivés iodés : TEINTURE D'IODE, GLYCÉRINE IODÉE - Acide salicylique - Triacétate de glycérine - Acide undécylénique - Laurylsulfonate de cuprammonium - Benzisothiazole <p>Traitements par voie générale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Griséofulvine 	<p>Traitements locaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dérivés iodés : TEINTURE D'IODE, POVIDONE IODÉE - Azolés : ÉNILCONAZOLE, MICONAZOLE <p>Traitements par voie générale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Azolés : ITRACONAZOLE - Griséofulvine

C H E V A L		
PARASITOSE	MOLÉCULES EN 1970	MOLÉCULES EN 2020 AVEC AMM
GALES SARCOPTIQUE, PSOROPTIQUE, CHORIOPTIQUE	<ul style="list-style-type: none"> - Benzoate de benzyle - Dérivés du soufre : ACIDE SULFUREUX, SULFURES ALCALINS - Roténone - Organochlorés : H.C.H. / LINDANE - Carbamates : CARBARYL 	<ul style="list-style-type: none"> - Organophosphorés : PHOXIME
GASTÉROPHILOSE	<ul style="list-style-type: none"> - Sulfure de carbone - Organophosphorés : DICHLORVOS 	<ul style="list-style-type: none"> - Lactones macrocycliques : IVERMECTINE, MOXIDECTINE
TIQUES	<ul style="list-style-type: none"> - Organochlorés : H.C.H. / LINDANE, CHLORDANE, TOXAPHÈNE - Carbamates : CARBARYL 	<ul style="list-style-type: none"> - Organophosphorés : PHOXIME
POUX	<ul style="list-style-type: none"> - Organochlorés : D.D.T., H.C.H. / LINDANE, CHLORDANE - Carbamates : CARBARYL 	<ul style="list-style-type: none"> - Organophosphorés : PHOXIME
TEIGNE	<p>Traitements locaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Natamycine - Dérivés iodés : TEINTURE D'IODE, GLYCÉRINE IODÉE - Acide salicylique - Triacétate de glycérine - Benzisothiazole - Acide undécylénique - Laurylsulfonate de cuprammonium <p>Traitements par voie générale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Griséofulvine 	<p>Traitement local :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Azolés : ÉNILCONAZOLE <p>Traitements par voie générale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Griséofulvine

ANNEXE 3 : Frise chronologique de l'évolution des antiparasitaires externes entre 1970 et 2020



ANNEXE 4 : Évolution de l'industrie pharmaceutique vétérinaire de 1990 à 2018. Source : Animal Health Europe



UNE HISTOIRE DE PHARMACOPÉE VÉTÉRAINAIRE : FOCUS SUR L'ÉVOLUTION DES ANTIPARASITAIRES EXTERNES DE 1970 À 2020

Auteur

KEGLER Claire

Résumé

La lutte antiparasitaire est un pilier central de la médecine vétérinaire. L'essor de la chimie organique dans la période d'après-guerre a apporté de nouveaux outils thérapeutiques et marque le début des antiparasitaires modernes. Entre 1970 et 2020, les antiparasitaires externes ont beaucoup changé et l'arsenal thérapeutique d'aujourd'hui a peu de choses en commun avec celui d'il y a cinquante ans.

Ce travail bibliographique retrace l'évolution des antiparasitaires externes au gré des avancées scientifiques et techniques et des modifications de la réglementation du médicament. Des progrès significatifs ont été faits sur l'innocuité des principes actifs pour l'animal et pour l'Homme, sur la galénique, sur la facilité de traitement, et sur l'efficacité des traitements contre certains parasites.

Les attentes sociétales concernant la sécurité des aliments et la protection environnementale ont accompagné l'évolution des antiparasitaires externes. Leur retranscription dans la réglementation du médicament vétérinaire a amélioré la qualité et la sécurité des antiparasitaires externes et a conduit à un meilleur contrôle des résidus ainsi qu'une meilleure prise en compte du risque écotoxique. Mais elle a aussi participé à la forte réduction du nombre d'options thérapeutiques disponibles chez les animaux de rente et chez les espèces mineures en particulier.

Les résistances aux antiparasitaires externes sont en constante progression et la toxicité environnementale reste préoccupante malgré les progrès réalisés. Il est dès lors nécessaire de raisonner l'usage des antiparasitaires et de les intégrer dans un plan de contrôle associant des mesures de gestion globale du parasitisme externe et de nouvelles solutions qui restent à développer, telles que la phytothérapie, la lutte biologique ou la vaccination.

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**