



Université de Strasbourg

## **FACULTE DE PHARMACIE**

N° d'ordre : \_\_\_\_\_

### **MEMOIRE DE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

### **TRAITEMENTS ACTUELS ET PASSES CONTRE LES PARASITOSEES DES ANIMAUX D'ELEVAGE**

Présenté par

**Corentin Wehr**

Soutenu le 27/02/2023 devant le jury constitué de

Pr. Thierry Vandamme, Professeur de biogalénique, Directeur de thèse et Président

Mme Sylvie Perrotey, Maître de conférences à la faculté de pharmacie de Strasbourg, Parasitologie

Dr. Morgane Solis, Maître de conférences à la faculté de médecine de Strasbourg, Virologie

Approuvé par le Doyen et par le Président de l'Université de Strasbourg



<b>Doyen :</b>	Jean-Pierre GIES
<b>Directrices adjointes :</b>	Esther KELLENBERGER (enseignement) Emilie SICK (enseignement) Pauline SOULAS-SPRAUEL (affaires hospitalières / recherche)
<b>Directeur adjoint étudiant :</b>	Gauthier MARCOT

**LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHERCHEUR**
**Professeurs :**

Philippe	ANDRÉ	Bactériologie
Philippe	BOUCHER	Physiologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Bioaléniqne
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

**Professeurs-praticiens hospitaliers**

Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharmaco-économie
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

**PAST :**

Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

**Maîtres de Conférences :**

Nicolas	ANTON	Pharmacie bioaléniqne
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Aurélie	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie bioaléniqne
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Célien	JACQUEMARD	ChémoInformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Clarisse	MAECHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
María-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélie	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
María	ZENIOU	Chimio génomique

**Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers**

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Julien	GODET	Biophysique - Biostatistiques

**Assistants hospitaliers universitaires**

Damien	REITA	Biochimie
--------	-------	-----------

# SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,  
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens  
et de mes condisciples :

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

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

De ne dévoiler à personne les secrets  
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu  
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,  
que je sois moi-même honoré  
et estimé de mes confrères  
et de mes patients.

## Remerciements

A mon président et directeur de thèse, **Professeur Thierry Vandamme**, Pharmacien et Professeur de biogalénique à la faculté de Pharmacie de Strasbourg, que j'aurais côtoyé en tant qu'enseignant depuis mes débuts en PACES jusqu'à la fin des mes études en Master 2 ingénierie Pharmaceutique.

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail et de présider cette thèse. Pour le temps que vous m'avez accordé et pour cette réactivité à toute épreuve lors de mes corrections de mémoires. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon profond respect.

A mes membres du jury,

**Mme Sylvie Perrotey**, maître de conférences à la faculté de pharmacie de Strasbourg, spécialisée dans le domaine de la parasitologie. Pour avoir accepté de siéger dans ce jury. Pour m'avoir fait apprécier cette matière, et qui m'a donné l'envie de rédiger une thèse sur ce sujet. Je vous en suis sincèrement reconnaissant.

**Dr Morgane Solis**, maître de conférences à la faculté de médecine de Strasbourg et praticien hospitalier dans le domaine de la virologie. Merci pour ta bienveillance, et de m'avoir fait apprécier ce stage hospitalier dont le sujet était vraiment très intéressant. C'est un honneur de te compter parmi les membres de ce jury, mes sincères remerciements.

A mes proches,

**A mes parents et à ma sœur**, pour avoir toujours été là pour moi. Pour m'avoir soutenu dès mes premiers pas. Et qui avez toujours cru en moi. Cette réussite je vous la dois, cette thèse est pour vous.

**Aux membres ma famille, et ceux qui nous ont quittés**, qui m'auront aidé à trouver ma voie dans cette vie, pour vos conseils et votre soutien indéfectible.

**Aux membres du groupe B2**, vous vous serez reconnus. On en aura passé des heures ensemble, que ce soit en cours, en révisions collectives, en groupes de travail ou en soirées. Vous êtes les architectes de mes meilleurs souvenirs de fac.

**A mes ami(e)s de la faculté de pharmacie**, pour m'avoir fait apprécier la vie étudiante durant ces années universitaires.

**A mes ami(e)s du Lycée**, pour toutes ces heures en votre compagnie depuis toutes ces années, merci d'avoir été là.

**A mes amis de Minversheim**, pour avoir grandi à mes côtés et avoir partagés tant de souvenirs mémorables ensemble.

**A Lucie**, évidemment. Je ne serais pas la personne que je suis devenue sans toi. Et peut-être même pas ici sans toi ! Depuis toutes ces années tu es là pour moi, pour me conseiller et me soutenir dans mes choix. Merci d'être celle que tu es, pour le bonheur que tu m'apportes au quotidien, pour tous nos moments de joie et encore tous ceux à venir !

# Table des matières

Remerciements.....	5
Table des matières.....	7
Glossaire.....	9
Table des tableaux.....	10
Table des figures .....	11
Introduction.....	12
Partie 1. Règlementation des traitements animaux .....	12
1.1 Autorisation de mise sur le marché.....	13
1.2 Limites maximales de résidus et temps d'attente.....	14
1.3 Cascade vétérinaire .....	16
1.3.1 Médicament humain à usage vétérinaire (niveau 2) .....	17
Partie 2. Scandale sanitaire passé lié aux antiparasitaires.....	18
2.1 Les œufs contaminés au fipronil .....	18
Partie 3. La parasitose de la grande douve et ses traitements .....	20
3.1 Cycle biologique.....	20
3.2 Diagnostic.....	22
3.3 Traitements : Méthode prophylactique naturelle .....	23
3.4 Traitements : Oxyclozanide .....	23
3.4.1 Toxicologie .....	25
3.4.2 Synthèse des produits contenant de l'oxyclozanide .....	26
3.5 Traitements : Albendazole .....	27
3.5.1 Toxicologie .....	28
3.5.2 Synthèse des produits contenant de l'albendazole .....	28
3.6 Traitements : Closantel.....	29
3.6.1 Toxicologie .....	32

3.6.2 Synthèse des produits contenant du closantel .....	33
3.7 Traitements : Nitroxinil.....	35
3.8 Traitements : Clorsulone.....	36
3.8.1 Toxicologie .....	38
3.8.2 Synthèse des produits contenant du clorsulone .....	40
3.9 Traitements : Nétobimin .....	40
3.10 Traitements : Triclabendazole.....	41
3.10.1 Composition galénique du produit.....	44
3.10.2 Synthèse des produits contenant du triclabendazole .....	44
Conclusion .....	46
Bibliographie.....	48

## Glossaire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

CMVP : Comité des médicaments à usage vétérinaire

DE50 : Dose efficace 50

DL50 : Dose létale 50

EMA : Agence européenne du médicament

EMC : États Membres Concernés

EMR : État Membre de Référence

IT : Index Thérapeutique

LMR : Limites Maximales de Résidus

LOAEL : Lowest observed adverse effect level

NOEL : Non Observed Effect Level

NPDA : Espèces non productrices de denrées alimentaires

PDA : Espèces productrices de denrées alimentaires

## Table des tableaux

Tableau 1 - Cascade vétérinaire en cas de traitement ne correspondant pas à l'espèce animale cible ou affection ciblée

Tableau 2 - Tableau de synthèse des produits contenant de l'oxyclozanide

Tableau 3 - Tableau de synthèse des produits contenant de l'albendazole

Tableau 4 - Tableau de synthèse des produits contenant du closantel

Tableau 5 - Tableau de synthèse des produits contenant du triclabendazole

## Table des figures

Figure 1 – Cycle de développement du pou rouge, parasitose de la poule

Figure 2 – Cycle de reproduction de la grande douve

Figure 3 – Œuf *Fasciola hepatica* lors d'un examen coprologique.

Figure 4 – Formule développée d'Oxyclozanide

Figure 5 – Formule développée de l'Albendazole

Figure 6 – Formule développée du Closantel

Figure 7 – Formule développée du Nitroxinil

Figure 8 – Formule développée du Clorsulone

Figure 9 – Formule développée de l'Ivermectine

Figure 10 – Formule développée du triclabendazole

Figure 11 – Dosage d'un traitement pour-on

## Introduction

Le parasitisme est une association temporaire ou permanente de deux êtres dont un seul, le parasite, tire bénéfice. Du grec para « à côté de » et sitos « nourriture », littéralement « qui se nourrit aux dépens d'un autre », le parasitisme s'observe aussi bien entre les végétaux que les animaux. Le parasite ne cherchera pas à tuer son hôte, il cherchera à prélever de son hôte que le nécessaire pour vivre. Il aura besoin de son hôte pour vivre, grandir ou se multiplier selon que ce soit son hôte intermédiaire ou définitif. Il y a eu apparition de parasitismes plus ou moins bien adaptés au fil du temps. En effet certaines parasitoses pourront paraître presque invisibles si les parasites arrivent à atteindre leur hôte définitif. Cependant, ils peuvent aussi causer de graves maladies parasitaires.

Les maladies parasitaires infectieuses sont devenues une menace sérieuse pour la santé et la productivité des animaux de rente. En effet, les parasites en plus de causer des douleurs animales ont des impacts économiques directs sur les élevages.

Ce mémoire va s'attacher dans une première partie à présenter la manière de mettre un traitement antiparasitaire sur le marché européen, ainsi que les réglementations en vigueur sur les limites maximales de résidus, les temps d'attente et la cascade vétérinaire. Dans une seconde partie, d'exposer le cas d'un scandale sanitaire passé, lié à un antiparasitaire. Même s'il est vrai que les antibiotiques vétérinaires sont plus au cœur de ce genre de polémique. Et enfin dans une troisième partie, ce mémoire présentera les différents traitements disponibles sur le marché, anciens comme plus récents pour traiter les élevages bovins et ovins de *Fasciola hepatica*. Mais aussi présenter toutes les restrictions et les cas particuliers à prendre en compte lors de la mise en place d'un protocole de traitement vétérinaire dans le milieu de l'élevage.

## Partie 1. Réglementation des traitements animaux

Pour débiter cette thèse, et placer le médicament au cœur du sujet, il me semble important de rappeler sa définition dans son sens général « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique,

immunologique ou métabolique [...] Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament. » (1)

Le terme de « médicament » peut ainsi être destiné à l'Homme ou à l'animal. Il y a de ce fait différents types de classes de médicaments destinés aux animaux tels que les médicaments vétérinaires antiparasitaires dont la définition est la suivante : « tout produit antiparasitaire à usage vétérinaire, ainsi que les produits qui revendiquent une action antiparasitaire externe avec une action létale sur le parasite » (2)

Les animaux d'élevage tels que les bovins sont élevés dans le but de produire du lait ou de la viande, et sont destinés majoritairement à une consommation humaine. Les traitements des animaux sont donc contrôlés par les autorités compétentes des différents pays, avec une réglementation voisine des médicaments humains, avec une notion visant à sécuriser les denrées alimentaires d'origine animale mais aussi l'environnement. (3)

## 1.1 Autorisation de mise sur le marché

Afin de pouvoir commercialiser un traitement vétérinaire en Europe, la spécialité pharmaceutique doit posséder une Autorisation de mise sur le marché (AMM).

Pour délivrer une AMM, le rapport bénéfice/risque du traitement doit être jugé favorable ainsi que la qualité pharmaceutique qui doit être jugée satisfaisante, sur la base d'un dossier déposé par l'entreprise pharmaceutique voulant posséder l'AMM. Pour la France, les décisions d'attribution des AMM pour les traitements antiparasitaires sont prises par le directeur de l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) par délégation des pouvoirs du directeur général de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). Le rapport bénéfice/risque est évalué selon les critères d'efficacité du traitement, de l'impact qu'il a sur la santé animale, sur la santé humaine ainsi que sur l'environnement. Ce rapport est basé sur les résultats des études pharmaceutiques, biologiques, pharmacologiques, toxicologiques et écotoxicologiques ainsi que sur des études cliniques.(4) C'est également l'ANMV qui s'occupe d'assurer la pharmacovigilance des médicaments vétérinaires ainsi que leur qualité, publicité et consommation. Tout comme l'ANSM pour les médicaments à usage humain, l'ANMV contrôle les établissements producteurs, distributeurs et d'exportation des médicaments vétérinaires.

Afin d'enregistrer un médicament vétérinaire pour l'Union Européenne, il y a trois procédures distinctes :

- La procédure de reconnaissance mutuelle permet d'obtenir à partir de la validation d'une AMM par un État membre de pouvoir commercialiser son produit dans différents autres États membres. En cas de divergence d'opinions entre les différentes institutions scientifiques des États membres, le Comité des médicaments à usage vétérinaire (CMVP) rend un arbitrage qui s'impose aux États concernés. (90 jours de délai totaux au maximum en plus de l'AMM déposée dans l'État membre initial)
- La procédure centralisée permet d'obtenir une seule AMM valable dans tous les États membres de l'Union Européenne. Cette procédure est obligatoire pour les médicaments issus de biotechnologies et les médicaments destinés à accroître la productivité des animaux de rente (liste A), mais n'est pas obligatoire pour d'autres médicaments novateurs destinés aux animaux de rente (liste B). La demande est déposée auprès de l'Agence européenne du médicament (EMA) et examinée par la commission européenne après accord du CVMP. (300 jours de délai totaux au maximum)
- La procédure décentralisée a un champ d'application identique à la procédure de reconnaissance mutuelle. L'évaluation de la demande d'AMM est cette fois évaluée en même temps pour le pays dans lequel le médicament veut être commercialisé (État membre de référence (EMR)) et les autres pays de l'Union Européenne (États membres concernés (EMC)). (240 jours + Phase d'arrêt de 3 à 6 mois + phase de pré-arbitrage en cas de désaccord des EMC). (5)

## 1.2 Limites maximales de résidus et temps d'attente

Pour chaque traitement, des doses limites maximales pouvant être retrouvées dans les produits d'origine animales sont fixées, afin d'assurer une consommation sans risque pour la santé humaine. Elles portent le nom de Limites Maximales de Résidus (LMR).

Des seuils réglementaires sont fixés en tenant compte de la toxicité de chaque substance. Si la concentration de résidus est au-delà des limites fixées, la vente de la denrée est interdite.

Les seuils sont fixés par la Commission Européenne d'après un avis scientifique rendu par l'EMA. Ces seuils sont donc communs à travers les différents pays européens. (6)

Afin de diminuer le risque de présenter des résidus dans les produits d'origine animale et d'entrer dans les LMR, des temps d'attente peuvent être fixés.

Afin de déterminer ces temps entre la dernière prise médicamenteuse et la collecte de lait par exemple, des études de répartition et de concentration de ces substances dans l'organisme sont réalisées. Ces études sont faites sur un nombre restreint d'individus de l'espèce ciblée. Les variations interindividuelles de l'élimination du produit seront prises en compte, afin d'être au plus représentatives des différents membres de l'espèce. Une marge de sécurité supplémentaire sera ajoutée afin d'être certain de donner un temps d'attente suffisant pour être en-dessous des limites maximales de résidus qui ont été fixées pour les substances analysées. Ce délai sera ainsi apposé sur les étiquettes des médicaments, et sur les ordonnances.

Pour la consommation de viande, ce sera le temps avant abattage qui sera calculé. Pour la consommation de denrée telle que le lait, ce sera avant la collecte à la ferme.(7)

Dans un souci de protection de santé publique, les substances pharmacologiques ont été réparties dans 4 annexes sur la base d'évaluations scientifiques pour classifier leur dangerosité dans le règlement (CEE) n°2377 / 90.

- L'annexe 1 contient la liste des traitements autorisés dont une limite maximale de résidu a pu être fixée.
- L'annexe 2 contient la liste des médicaments pour lesquels il n'y a pas eu besoin de fixer de limite maximale de résidu car ces médicaments ne comportent pas une menace pour la santé publique. Dans cette annexe, il est possible d'observer des temps d'attente dit « nuls » ou de « zéro jour » lorsque la teneur en résidus est constamment inférieure à la limite maximale de résidu fixée pendant et dès la fin de la période de traitement ou lorsque la substance pharmacologique est inoffensive pour l'Homme.
- L'annexe 3 contient les médicaments dont les limites maximales de résidus n'ont pas pu être réellement fixées et dont une LMR provisoire a été fixée.
- L'annexe 4 enfin, contient la liste des substances pharmacologiques qui sont interdites à prescrire aux animaux d'élevage. Car les denrées animales seront destinées à la consommation humaine, or la nature de ces substances pharmacologiques présente un risque pour la santé humaine. (8)

### 1.3 Cascade vétérinaire

Par nécessité, un vétérinaire peut être amené, et être autorisé à prescrire un traitement à un animal d'élevage dont le temps d'attente n'est pas indiqué sur l'étiquette mais dont le produit pharmacologique possède une LMR évaluée. On parlera alors de « cascade » vétérinaire.

Lorsqu'aucun médicament approprié ne permet de traiter la pathologie pour une espèce donnée, le vétérinaire pourra utiliser un traitement (vétérinaire ou humain) dans un contexte hors AMM et sous sa responsabilité. Le système de cascade est un système hiérarchisé et le vétérinaire ne peut utiliser un médicament de l'échelon supérieur que si aucun médicament ne correspond à la pathologie ou à l'espèce en question. Cela concerne aussi bien les espèces productrices de denrées alimentaires (PDA) que les espèces non-productrices de denrées alimentaires (NPDA), dans le but d'éviter les souffrances inacceptables.

Tableau 1- Cascade vétérinaire en cas de traitement ne correspondant pas à l'espèce animale cible ou à l'affection ciblée (9)

	Espèces productrices de denrées alimentaires (PDA)	Espèces non productrices de denrées alimentaires (NPDA)
<b>Niveau 0</b>	Médicament à usage vétérinaire autorisé pour l'espèce cible et l'affection visée <b>Ce niveau correspond au cadre AMM du traitement (Usage normal)</b>	
	<i>Si le médicament de Niveau 0 n'est pas disponible :</i>	
<b>Niveau 1</b>	Médicament à usage vétérinaire autorisé pour une autre espèce et/ou une autre pathologie	
	<i>Si le médicament de Niveau 1 n'est pas disponible :</i>	
<b>Niveau 2</b>	Médicament à usage humain OU Médicament à usage vétérinaire autorisé dans un autre Etat membre de l'UE pour la même espèce ou pour une autre espèce (selon l'article L5142-7)	
	<i>Si le médicament de Niveau 2 n'est pas disponible :</i>	
<b>Niveau 3</b>	Médicament préparé extemporanément et délivré par un pharmacien sur la base d'une prescription vétérinaire	

Lors de la nécessité d'utilisation de la cascade vétérinaire, un temps d'attente forfaitaire sera tout de même appliqué, ainsi le temps sera nécessairement égal ou supérieur au temps forfaitaire à savoir :

- 28 jours pour les viandes, graisse et abats (avant abattage)
- 7 jours pour le lait (avant collecte)
- 7 jours pour les œufs (avant collecte)
- 500 degrés-jours pour la chair de poisson (1 degré jour correspondant aux nombres de jours selon la température de l'eau 500 degrés-jours = 50 jours pour une eau à 10°C ou 25 jours pour une eau à 20°C) (avant abattage).

### 1.3.1 Médicament humain à usage vétérinaire (niveau 2)

Dans le cas d'une prescription d'un médicament humain à usage vétérinaire, les principes généraux s'appliquent avec quelques particularités supplémentaires :

- Obligation de mentionner sur l'emballage l'usage vétérinaire du médicament (Article L5143-9 du CSP) (10)
- En cas de médicaments de type stupéfiants, les mêmes règles s'appliquent concernant la dispensation : ordonnance sécurisée, avec le nombre exact d'unités thérapeutiques et indication du nombre d'unités en toutes lettres (et inférieur à 28 jours), dispensation de l'entièreté du traitement si présenté dans les trois jours ou soustrait du nombre de jours si le délai est dépassé, et conservation d'une copie de l'ordonnance durant 3 ans.

Les mêmes règles de traçabilité s'appliqueront dans le cadre de la cascade ou d'une prescription vétérinaire habituelle sous AMM : inscription du numéro de lot du médicament dispensé dans l'ordonnancier. (11)

Dans le cadre de la dispensation d'un médicament vétérinaire, le droit de substitution générique du pharmacien ne sera pas applicable, de même il ne pourra pas substituer un médicament vétérinaire par un autre, ou bien remplacer un médicament vétérinaire par un médicament destiné à l'Homme.

Les pharmaciens d'officines ne seront pas les seuls professionnels à pouvoir délivrer des médicaments vétérinaires, mais seront bien les seuls à pouvoir dispenser des médicaments humains prescrits pour des animaux dans le cadre de la cascade vétérinaire. En effet, les vétérinaires peuvent délivrer des médicaments vétérinaires soumis ou non à prescription mais pour des animaux qu'ils auront personnellement suivis. Des groupements d'éleveurs agréés pourront de même soigner leurs bêtes d'eux même, avec des médicaments vétérinaires non soumis à prescription, et certains médicaments vétérinaires soumis à prescription dans le cadre du PSE (Plan Sanitaire d'Elevage) pour lesquels ils ont été agréés et dont les médicaments figurent sur une liste fixée par arrêté. (12)

## Partie 2. Scandale sanitaire passé lié aux antiparasitaires

### 2.1 Les œufs contaminés au fipronil

Le 20 Juillet 2017, un scandale sanitaire s'est propagé en Europe dans plus de 7 pays différents. La Belgique a été la première à annoncer à la Commission Européenne la présence de fipronil dans les œufs de poules. C'est ensuite au tour des Pays-Bas quelques jours plus tard de rendre compte de la présence de ce produit dans la chaîne alimentaire néerlandaise. Le reste de l'Europe sera touché quelques jours plus tard. Le fipronil est classifié comme une molécule à la toxicité modérée pour l'Homme selon l'OMS.

La présence de fipronil a été due à l'utilisation d'antiparasitaires « Dega-16 » présenté faussement comme 100% naturel auprès des éleveurs, qui était en réalité non homologué et utilisé frauduleusement par deux entreprises de nettoyage dans une centaine de poulaillers Belges et Néerlandais. Le fipronil est en temps normal autorisé à des fins domestiques pour traiter les chiens et les chats contre les poux et acariens. Il ne doit cependant pas être utilisés dans la filière alimentaire, et a été importé illégalement de Roumanie. En effet, il sert à tuer un fléau des poulaillers : le pou rouge.

Il est considéré comme modérément toxique, mais ingéré en grandes quantités chez l'Homme il peut être dangereux pour le foie, les reins et la thyroïde. Le taux révélé dans les œufs s'est avéré 12 fois supérieure à la limite tolérée.

Sur le territoire belge, 77 millions d'œufs ont été détruits et deux millions de volailles ont été abattues pour enrayer ce scandale sanitaire. Il n'y a pas eu de décès ou d'impacts déclarés sur l'Homme (13), (14).

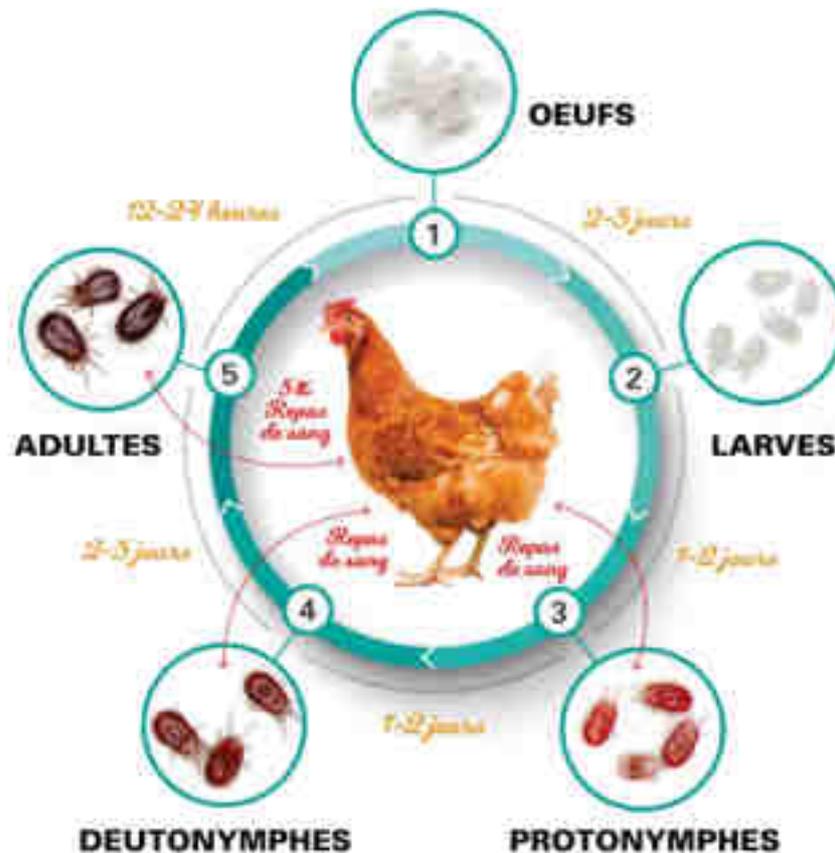


Figure 1- Cycle de développement du pou rouge, parasitose de la poule (15)

Le Fipronil fait partie de la famille des phénylpyrazolés. Une fois passé par voie cutanée, le fipronil se distribue sur toute la surface corporelle de l'animal, et se stocke ensuite dans les glandes sébacées d'où il est libéré progressivement sur la peau de l'animal, avec un effet résiduel de 3 semaines à 3 mois. C'est un inhibiteur du complexe GABA des cellules nerveuses des arthropodes. En se liant au canal chlore, il inhibe le passage pré et post synaptique des ions chlorures inter-neuronaux. Ceci crée une activité incontrôlée du système nerveux entraînant la mort des poux par hyper excitation neuronale. La molécule est spécifique contre les parasitoses des invertébrés car elle agit sur les canaux chlorures activés par le glutamate uniquement présents dans les neurones de ces derniers. Seuls les poux adultes seront ciblés par ce traitement, et mourront entre 24 et 48h. (16)

## Partie 3. La parasitose de la grande douve et ses traitements

### 3.1 Cycle biologique

La parasitose dans les élevages est réelle. En plus d'une question de bien-être de l'animal, de santé publique pour l'Homme, la parasitose entraîne également des pertes conséquentes pour les éleveurs. Ils pourront notamment constater des pertes de revenus dû à des retards de croissance des bêtes, mais aussi par des diminutions de productivité de lait ou bien des pertes dans le cheptel.

La grande douve ou *Fasciola hepatica* fait partie de ces parasites d'animaux d'élevages. On estime que la perte annuelle de la production animale mondiale causée par l'infection par *F. hepatica* est supérieure à 3,2 milliards de dollars. En outre, *F. hepatica* est considéré comme une nouvelle maladie infectieuse chez les êtres humains. L'Organisation mondiale de la santé estime que 180 millions de personnes sont exposées au risque d'infection et que 2,4 millions sont infectées par la fasciolose. (17)

Appartenant au groupe des plathelminthes, à la classe des trématodes. Ce ver plat non segmenté de 15 à 30 mm de long et 10 mm de large, infecte les voies biliaires des ruminants tels que les ovins et les bovins qui sont ses hôtes définitifs. Il peut aussi infecter l'Homme mais il s'agit alors d'un hôte accidentel. La grande douve est responsable de la maladie de la Distomatose hépatobiliaire ou fasciolose. Un ruminant de grande taille peut héberger des milliers d'individus dans son foie. Cette parasitose est cosmopolite mais s'observe de manière plus importante dans les régions plus humides. Le cycle de développement de la grande douve est d'environ de 6 mois.

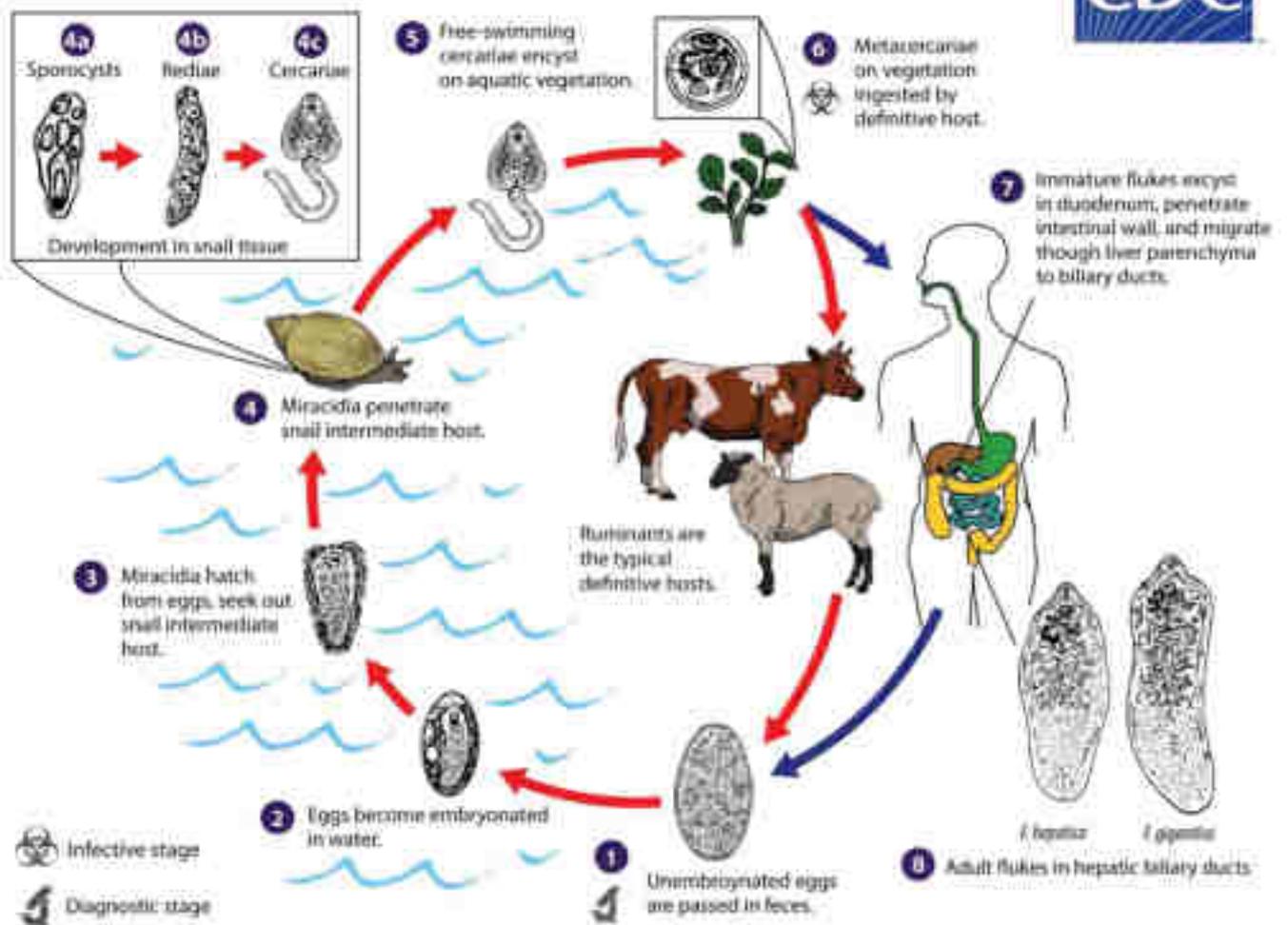


Figure 2 – Cycle biologique de la grande douve (18)

La figure 2 représente le cycle biologique de la grande douve. Les douves adultes pondent les œufs dans les canaux biliaires de leurs hôtes définitifs. Les œufs seront transportés par la bile via le transit intestinal de l’animal, puis excrétés dans le milieu extérieur (Point 1). Les œufs s’embryonnent ensuite en milieu humide (Point 2). Il y a ensuite libération des larves ciliées ou miracidium (Point 3) en conditions favorables. Ces larves ciliées vont ensuite se mettre à la recherche de leur hôte intermédiaire à savoir un mollusque gastéropode (en France il s’agit habituellement de *Galba truncatula*) afin de s’y développer (Point 4).

Une fois les miracidium maturés, ils passent progressivement au stade de sporocyste qui se multiplie de manière asexuée pour donner des rédies qui se multiplient encore pour donner des cercaires (Point 4a à 4c).

Les cercaires se libèrent ensuite dans le milieu extérieur pour se fixer à des végétaux immergés (Point 5), perdent leurs queues pour s'enkyster et devenir des métacercaires, capables d'attendre plusieurs mois sur ces végétaux avant d'être ingérés par leur hôte définitif (Point 6).

C'est à ce moment-là que l'Homme peut se contaminer par ingestion de cresson, de menthe ou de salade de pissenlit, par exemple. Les seules actions permettant d'éliminer les métacercaires pour l'Homme sont la cuisson des aliments à plus de 60°C pendant quelques minutes, ou les exposer au froid -18°C au minimum. Un trempage des aliments au vinaigre sera inefficace. (19) Cependant, l'Homme n'est pas un hôte convenable et le nombre de parasites ne sera que peu élevé. La sévérité des formes cliniques (distomatoses humaines) dépend du nombre de métacercaires ingérées.

Une fois le bovin ou l'ovin ayant ingéré les métacercaires, le kyste s'ouvre dans le duodénum de l'animal pour passer à sa forme adulte qui vient se loger dans les voies biliaires, et le cycle peut reprendre. (20)

### 3.2 Diagnostic

En premier lieu pour savoir si le cheptel peut être contaminé par le parasite, des symptômes visuels peuvent alerter l'éleveur. Des diarrhées, un amaigrissement et occasionnellement des signes de la bouteille (accumulation de liquide sous la mâchoire inférieure).

En ce qui concerne des diagnostics objectifs :

- Un diagnostic sérologique par kit Elisa peut être entrepris afin de mettre en évidence des anticorps spécifiques contre la parasitose de la grande douve. Les anticorps peuvent être détectés dans le sang des bovins dès 15 jours après infestation du parasite, et peuvent persister encore 2 à 6 mois après éradication du parasite par le traitement.
- Présence d'une hyperéosinophilie.
- Des examens coprologiques peuvent aussi être menés mais sont cependant une méthode de dépistage moins sûre car les œufs ne sont pas forcément présents en grandes quantités dans les selles de l'animal à chaque excréation. Au contraire, une présence d'œufs dans les selles assurera la présence de *Fasciola hepatica* chez l'animal.

Les œufs de grandes tailles (130-140µm) de forme ovoïde présentent un clapet à leur extrémité permettant la sortie du miracidium.



Figure 3 – Œuf *Fasciola hepatica* lors d'un examen coprologique (21)

### 3.3 Traitements : Méthode prophylactique naturelle

Une méthode douce pour contrer la parasitose est d'assécher les points d'eau stagnants, les zones humides et de ne pas donner accès aux rivières aux troupeaux. En effet, le cycle de la grande douve comporte l'hôte intermédiaire qu'est le mollusque gastéropode, et si la présence de la zone humide est coupée, le cycle peut être interrompu ou du moins diminué le risque de prolifération du gastéropode et donc de la propagation de la grande douve. (22)

Il sera aussi intéressant de faire un roulement des pâtures pour laisser le temps à l'herbe de pousser, et donner le choix aux vaches de sélectionner l'endroit où elles souhaitent brouter. Car moins il y aura de choix, plus les vaches iront manger proche des bouses, pouvant contenir de nombreux autres parasites.

### 3.4 Traitements : Oxyclozanide

L'Oxyclozanide est un premier traitement contre la grande douve. Ce traitement permet d'éliminer les formes adultes de la grande douve. L'oxyclozanide se retrouve pour la première fois sous le nom de Zanyl®, commercialisé par l'entreprise Intervet. Sa première mise sur le marché date du 22/06/1979. L'oxyclozanide se retrouve en totalité sous 4 autres noms de marques différents commercialisés en France :

- Imena L® mis sur le marché le 26/12/1986. Ce traitement possède la particularité d'être en association avec du lévamisole (23)
- Douvistome® mis sur le marché le 02/10/2002 (24)
- Distocur® mis sur le marché le 13/05/2015 (25)

- Et plus récemment le Rumenil® mis sur le marché le 15/12/2017 (26)

Tous ces produits sont administrés aux bovins ou aux ovins sous forme de suspension buvable. Ce sont des antiparasitaires de la famille des salicylanilides. Ce sont des ionophores à protons. Grâce à sa forte lipophilie, la molécule passe la membrane mitochondriale et libère son proton instable. C'est un agent découplant capable de perturber la phosphorylation oxydative des mitochondries chez le parasite.

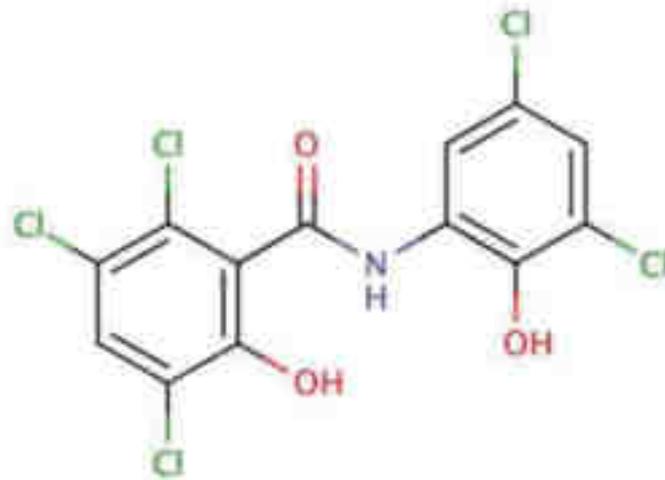


Figure 4 – Formule développée d'Oxyclozanide (27)

Nous allons nous intéresser uniquement au cas du Zani® à une concentration de 34 mg / mL pour les données suivantes : la suspension doit être agitée avant utilisation pour homogénéiser le traitement. Le dosage à administrer se fait selon le poids de l'animal. 3mL de produit (100 mg d'oxyclozanide) sont administrés pour 10kg de poids vif pour un bovin, sans dépasser 103 mL de produit pour une bête plus lourde que 350 kg. (Le poids vif correspond au poids de l'animal vivant, qui est différent du poids mort, qui correspond au poids de l'animal après abattage moins le sang non recueilli perdu pendant l'abattage). Pour les ovins, 4,4 mL de produit (150 mg d'oxyclozanide) sont administrés pour 10kg de poids vif sans dépasser 20 mL de produit pour une bête plus lourde que 45 kg.

Chez les bovins en bonne santé, une dose orale unique d'une suspension d'oxyclozanide a suivi le modèle à un compartiment avec un pic de concentration plasmatique maximal observé (C<sub>max</sub>) est de 15,870 ± 2,855 µg/mL, pour un temps maximal (T<sub>max</sub>) égal à 22,032 ± 3,343 heures post administration. L'élimination du produit se fait principalement par voie fécale, avec une demi-vie (T<sub>1/2</sub>) de 64,40 heures, un taux de clairance plasmatique de 11,426 ± 2,442 mL/h/kg, et une aire moyenne sous la courbe (AUC) de 965,608 ± 220,097 h\*µg/mL. (28)

Dans le cas de l'utilisation de ce traitement, le temps d'attente pour les bovins avant abattage est de 13 jours et de 4,50 jours (108h) avant la collecte du lait. Pour les ovins, les temps d'attente sont de 14 jours avant abattage et de 7 jours pour la collecte du lait.

### 3.4.1 Toxicologie

Une étude a été menée par Wang W, Dong Z, Zhang J, Zhou X, Wei X, Cheng F, et al. visant à examiner la toxicité orale aiguë et subaiguë à doses répétées sur 28 jours d'une suspension d'oxyclozanide chez des rats Wistar. Une dose létale orale élevée (DL50) de 3 707 mg/kg a été observée dans le test de toxicité aiguë. Au cours de la période de 28 jours, aucun effet indésirable évident ni aucun décès n'ont été détectés. Des changements histopathologiques ont été observés dans le cœur, le foie et les reins des animaux traités avec une forte dose d'oxyclozanide. D'après les paramètres hématologiques, il n'y avait pas de différences statistiques entre le groupe traité à l'oxyclozanide et le groupe témoin. En ce qui concerne les analyses biochimiques, de nombreux paramètres sanguins ont été statistiquement modifiés dans les groupes traités. Ces données suggèrent que la dose minimale avec effet nocif observé (LOAEL) de l'oxyclozanide était de 74 mg/kg chez les rats. (29)

Après l'administration orale de 530 bovins et 1 226 ovins, les doses optimales d'oxyclozanide suggérées pour le traitement de la douve du foie sont de 10 à 15 mg par kg de poids vif chez les bovins pour une réduction de 80 à 92% de la charge parasitaire, et de 15 mg par kg de poids vif chez les ovins pour une réduction de 91 à 97% de la charge parasitaire.

Ces doses n'ont pas affecté les vers immatures. Les effets secondaires ont été rares à ces concentrations. Une inappétence et une perte de poids sont parfois survenus après l'administration de 30 mg par kg. Une perte de poids importante et quelques décès ont suivi l'administration de 60 mg par kg. Aucun effet indésirable n'a été observé sur la fertilité ou la gestation. (30)

L'oxyclozanide est dangereux pour la faune aquatique, il faudra respecter un temps de 5 jours minimum avant de pouvoir redonner accès au point d'eau aux bêtes traitées.

### 3.4.2 Synthèse des produits contenant de l'oxyclozanide

Tableau 2 – Tableau de synthèse des produits contenant de l'oxyclozanide

Produit	Zanil®	Imena L®	Douvistome®	Distocur®	Rumenil®
Espèce	Bovins Ovins	Bovins Ovins	Bovins Ovins	Bovins Ovins	Bovins
Association de principe actif	/	Levamisole	/	/	/
Forme galénique	Suspension buvable	Suspension buvable	Suspension buvable	Suspension buvable	Suspension buvable
Temps d'attente avant abattage	BO : 13 j OV : 14 j	BO : 20 j OV : 17 j	BO : 13 j OV : 14 j	BO : 13 j OV : 14 j	BO : 13 j
Temps d'attente collecte de lait	BO : 4,5 j OV : 7 j	Interdit (*)	BO : 4,5 j OV : 7 j	BO : 4,5 j OV : 7 j	BO : 4,5 j
Impact environnemental	Non précisé	Non précisé	Non précisé	Oui	Oui
Délai d'accès à un point d'eau	/	/	/	5 jours	5 jours
Activité sur le stade parasitaire <i>F. hepatica</i>	> 8 semaines (Forme adulte)				

(\*) + Ne pas utiliser durant les deux derniers mois de la gestation chez les génisses / agnelles qui sont destinées à la production de lait pour la consommation humaine.

Les traitements sont pour la plupart équivalents (Zanil®, Douvistome®, Distocur®). Le Rumenil® ne conviendra pas pour un élevage ovin. De même que l'Imena L® ne conviendra pas pour un éleveur producteur de vaches laitières. La molécule d'Oxyclozanide a une marge thérapeutique plutôt bonne et est bien acceptée par les animaux. Le temps d'attente avant abattage et avant collecte du lait est plutôt court. Le seul inconvénient provient de l'activité sur le stade parasitaire qui n'est efficace que sur la forme adulte de *Fasciola hepatica*.

Tout comme d'autres types de traitements médicamenteux, certaines règles sont à respecter pour éviter l'observation de formes de résistances des helminthes. Il faut notamment ne pas sous-évaluer les poids des bêtes traitées, ne pas diminuer la quantité de traitement indiqué qui occasionnerait un sous dosage du produit dans le milieu sanguin.

Il est de même important de ne pas traiter le cheptel de manière prolongée avec le même antiparasitaire. Il est conseillé d'alterner les classes pharmacologiques possédant un mécanisme d'action différent pour ne pas créer de résistances. (31)

L'Albendazole est en effet une alternative à l'Oxyclozanide.

### 3.5 Traitements : Albendazole

L'Albendazole (Figure 5) est un second traitement possible pour traiter *Fasciola hepatica*. Il est commercialisé par plusieurs groupes pharmaceutiques, dont le groupe NOE qui a obtenu l'AMM pour son produit Disthelm® en Octobre 1986. Ainsi que le groupe Lilly pour son produit Valbazen® en Juillet 1986. Ces deux entreprises ont développé ce médicament sous forme de suspension buvable. Le Disthelm® permet de traiter les caprins et les ovins alors que le Valbazen® selon sa concentration (1,9% et 5%) permet de traiter respectivement les ovins, les caprins et les bovins. (32) L'albendazole fait partie de la classe pharmacologique des Benzimidazoles. Cet antihelminthique agit en interférant sur le métabolisme énergétique des parasites. Il inhibe la polymérisation de la tubuline en microtubules. L'inhibition de la tubuline réduit chez le parasite la libération de médiateur au niveau neuromusculaire ainsi que l'absorption du glucose ce qui a pour effet d'épuiser ses réserves de glycogène et d'entraîner son immobilisation et son élimination passive dans les selles. Tout comme l'oxyclozanide, il agit sur la forme adulte du parasite.

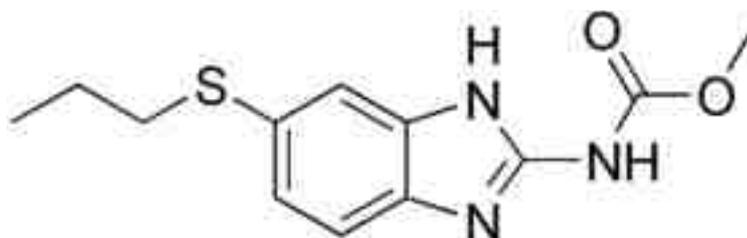


Figure 5 – Formule développée de l'Albendazole (33)

Le traitement a été commercialisé plus récemment sous forme solide par le laboratoire « CEVA santé animale » avec une AMM obtenue au mois de janvier 2002 « Concentrat V064 Albendazole 30 Bovins-Ovins ». Ce produit est pris par voie orale en association avec l'alimentation de l'animal. Le dosage à administrer se fait selon le poids de l'animal. 10 mg de produit sont administrés par kg de

poids vif pour un bovin. Pour les ovins, 7,5 mg de produit sont administrés par kg de poids vif. Pour les deux espèces, le traitement est administré de façon unique. L'Albendazole est un traitement efficace contre de nombreuses autres infestations par des parasites chez le bovin. Il est notamment utilisé contre les nématodes gastro-intestinaux (*Ostertagia ostertagi*, *Trichostrongylus spp*, *Cooperia onchophora*, *Nematodirus helvetianus*, *Bunostomum phlebotomum*, *Strongyloides papillosus*, *Oesophagostomum radiatum*), les Strongles pulmonaires (*Dictyocaulus viviparus*).

Dans le cas de l'utilisation de ce traitement, le temps d'attente pour les bovins avant abattage est de 10 jours. En l'absence de temps d'attente défini pour le lait, le traitement ne doit pas être utilisé pour les femelles productrices de lait de consommation, en lactation ou en période de tarissement, ainsi que pour les futures productrices de lait dans les deux mois précédents la mise bas.

Pour les ovins, 10 jours sont à respecter avant l'abattage, et la même réglementation s'applique que pour les bovins en ce qui concerne la prise du traitement et la collecte du lait. (34)

### 3.5.1 Toxicologie

Des études menées en laboratoire sur des souris, rats, lapins et brebis prouvent la foetotoxicité de l'albendazole. C'est pour cette raison que son utilisation est proscrite pour les femelles gestantes pendant de le premier trimestre de gestation. (35)

Le traitement est également toxique pour la faune aquatique. Les animaux ne devront pas avoir accès à un point d'eau durant les 7 premiers jours après administration.

### 3.5.2 Synthèse des produits contenant de l'albendazole

Tableau 3 – Tableau de synthèse des produits contenant de l'albendazole (35) (36) (37) (38)

Produit	Albex gold® 200 mg/ml	Valbazen® 5%	Valbazen® 1,9%	Concentrat V064 albendazole 30®	Disthelm®
Espèce	Bovins	Bovins	Caprins Ovins	Bovins Ovins	Caprins Ovins
Association de principe actif	/	/	/	/	/
Forme galénique	Suspension	Suspension	Suspension	Poudre à	Suspension

Produit	Albex gold® 200 mg/ml	Valbazen® 5%	Valbazen® 1,9%	Concentrat V064 albendazole 30®	Disthelm®
	buvable	buvable	buvable	incorporer dans l'alimentation	buvable
Temps d'attente avant abattage	BO : 7 j	BO : 5 j	OV : 5 j	BO : 10 j OV : 10 j	OV : 10 j
Temps d'attente collecte de lait	BO : 3,5 j	BO : 3,5 j	OV : 4 j	BO : Interdit (*) OV : Interdit (*)	Interdit (*)
Impact environnemental	Oui	Non précisé	Non précisé	Non précisé	Non précisé
Délai d'accès à un point d'eau	7 jours	/	/	/	/
Activité sur le stade parasitaire <i>F. hepatica</i>	> 8 semaines (Forme adulte)	> 8 semaines (Forme adulte)			

(\*) + Ne pas utiliser durant les deux derniers mois de gestation chez les génisses / agnelles qui sont destinées à la production de lait pour la consommation humaine.

Les traitements contenant de l'albendazole sont restreints pour les éleveurs de vaches laitières. En effet seul deux traitements sont compatibles avec la collecte du lait (Tableau 3). Pour les ovins, de même, avec un seul traitement disponible pour pouvoir collecter du lait : le Valbazen® 1,9%. Les traitements contenant de l'albendazole ont des temps d'attente environ similaires aux traitements contenant de l'oxyclozanide. Comme cité précédemment, il est intéressant de pouvoir alterner les principes actifs pour ne pas créer de résistances médicamenteuses. Seul le traitement le plus récent, permet de traiter les bovins et les ovins à la fois.

### 3.6 Traitements : Closantel

Le closantel est un troisième traitement douvicide. Son principe actif est présent notamment dans le Flukiver® commercialisé pour la première fois par la société Elanco. Sa mise sur le marché date du 12/08/1981. Le closantel se présente sous forme de sel de sodium dihydraté à hauteur de 50 mg / mL de produit. Il présente un haut poids moléculaire (663 daltons). Tout comme l'oxyclozanide, le

closantel appartient à la famille des salicylanilides. Il est donc particulièrement lipophile. Son mode d'action est le même que celui des produits précédemment cités.

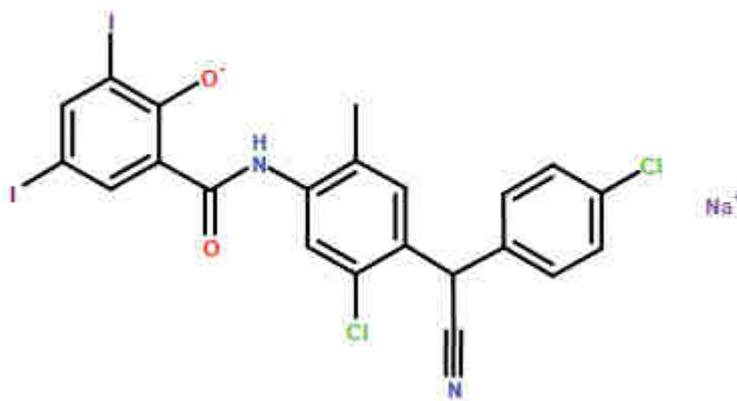


Figure 6 – Formule développée du Closantel (39)

Nous allons nous intéresser uniquement au cas du Flukiver® dans la partie qui suit. Le traitement se présente sous la forme d'une solution injectable. Il peut à nouveau, comme les autres traitements, être utilisé pour traiter les bovins mais aussi les ovins. Le closantel possède de nombreuses indications antiparasitaires, comme pour traiter et/ou être utilisé en prévention : *Fasciola hepatica*, *Fasciolagigantica*, *Oesophagostomum radiatum*, *Haemonchus contortus*, *Haemonchus placei*, *Strongyloïdes papillosus*, *Bunostomum phlebotomum*.

L'administration du médicament se fera en fonction du poids de l'animal. Pour des bêtes de moins de 200 kg, une injection de 1mL / 10 kg de poids vif sera recommandé et en prise unique soit 5mg de closantel/ kg. Pour des bêtes de 200 à 400 kg, une dose commune de 20 mL sera à administrer. Enfin, pour des bêtes de plus de 400 kg, une quantité de 20 mL sera à injecter ainsi qu'un supplément de 5mL de produit/ 100 kg de poids vif supplémentaire. (Animal de 700 kg : 20mL + 5 mL x 3 = 35 mL de produit à injecter).

Pour un bovin de plus de 400 kg, il faudra diviser les volumes à administrer pour ne pas dépasser 20 mL de produit par point d'injection.

Pour un ovin, il faudra diviser les volumes à administrer pour ne pas dépasser 8 mL de produit par injection.

Le traitement atteint son pic plasmatique environ 24 à 48h après injection. La demi-vie du closantel est estimé à 1-3 semaines chez les bovins et de 2-3 semaines chez les ovins. Le traitement se lie fortement aux protéines plasmatiques tel que l'albumine et son élimination se produit majoritairement par les fèces. Sa distribution tissulaire est donc assez limitée.

Concernant les temps d'attentes de ce produit, ils sont particulièrement longs. Il n'est donc pas recommandé de traiter son cheptel proche d'une période d'abattage. Un temps de 77 jours avant abattage sera nécessaire pour les bovins.

De plus, il sera interdit de donner ce traitement aux vaches productrices de lait, ainsi qu'aux génisses futures productrices de lait lors de leur dernier trimestre de gestation.

Concernant les ovins, le temps d'attente avant abattage est de 107 jours et il n'est pas autorisé d'administrer le traitement dans la période d'un an précédant le premier agnelage chez les ovins destinés à la production de lait pour la consommation humaine. (40)

Un second traitement a été commercialisé par Elanco sur la base du closantel le 27/09/1989. Il s'agit du Seponver® qui permet une alternative à la formulation injectable. En effet, le Seponver® s'administre sous forme de suspension buvable. Tout comme le Flukiver®, le dosage reste le même à 50mg/mL sous forme sodique dihydraté. (41) A la différence du Flukiver®, le temps d'élimination de cet antiparasitaire est plus court, de l'ordre de 55 jours pour la viande et abats.

Le closantel se retrouve en totalité sous 4 autres noms de marques différentes commercialisées en France :

- Supaverm® mis sur le marché le 08/01/1993 associé à un second principe actif, le Mébendazole
- Duotech® mis sur le marché le 23/02/2004 associé à un second principe actif, l'Oxfendazole
- Vermax® mis sur le marché le 26/03/2010 associé à un second principe actif, l'Ivermectine
- Et plus récemment le Closamectin® mis sur le marché le 25/05/2011 associé à un second principe actif, l'Ivermectine

Cependant ce dernier traitement s'est vu suspendre son autorisation de mise sur le marché le 6 Juillet 2015 par le directeur de l'Agence nationale du médicament vétérinaire. En effet de nombreux cas de réactions indésirables ont été remontés à l'agence française. Dans le cadre de la pharmacovigilance vétérinaire les chiffres ont révélé que sur les 401 bovins affectés, 121 étaient morts, soit 30% de mortalité avérée. Bien que l'incidence des effets secondaires étaient faibles (moins d'un animal sur dix mille) l'Anses-ANMV a décrété que le rapport bénéfice / risque était passé à défavorable ce qui a eu pour conséquence de déclencher au niveau européen par procédure d'harmonisation une suspension de mise sur le marché de ce traitement antiparasitaire.

Le laboratoire pharmaceutique détenteur de l'AMM a fourni des données supplémentaires en donnant des explications probables de l'incidence plus élevées des événements indésirables survenus en France par rapport aux autres pays de l'union européenne. Pour donner suite à ces données supplémentaires transmises le 29/03/2016 l'EMA a conclu que « bien que le mécanisme sous-jacent des événements

indésirables n'ait pas encore été déterminé, le rapport bénéfice/risque du Closamectin Pour-On Solution POUR BOVINS® était favorable sous réserve de compléter les informations du RCP et de mettre en œuvre des mesures supplémentaires d'atténuation et de surveillance des risques. » (42) (43)

### 3.6.1 Toxicologie

La DL50 du closantel par voie orale a été estimée chez les ovins à 40 mg/kg (44). L'index thérapeutique (IT) se calcule selon la Dose létale 50 (DL50) divisée par la Dose efficace 50 (DE50). La DE50 par voie orale est estimée à 10mg/kg, l'IT sera environ 4 fois plus élevée que la dose recommandée. Chez les bovins l'index thérapeutique est estimé à 7.

Dès 3 doses supérieures à la posologie recommandée chez l'ovine, des premiers signes d'effets indésirables peuvent être observés tel que des pertes d'appétit, des signes d'abattement, de cécité, de tétraplégie, d'hypotonie ou même induire la mort de l'animal. (45)

En revanche tel que l'indique l'indice thérapeutique, à ces doses-là, aucun effet indésirable n'est à déplorer chez les bovins. La sensibilité au closantel semble donc être inversement proportionnelle à la masse et à la surface corporelle de l'animal. (46)

Des études de toxicité aiguë, subaiguë et chronique chez les animaux de laboratoire ont montré que le closantel est une substance bien tolérée. Chez le mouton, des doses répétées de 10 et 40 mg/kg par voie orale et de 5 et 20 mg/kg par voie intramusculaire toutes les quatre semaines pendant 40 semaines ont démontré une marge de sécurité acceptable chez cette espèce cible.

Des études de reproduction, ont été menées sur trois générations de rats, et ont montré que la fertilité n'était pas affectée, mis à part de manière légère chez les rats mâles à la dose de 40 mg/kg, dû à des lésions tumorales sur les organes reproducteurs. Cependant la molécule anti parasitaire ne semble pas présenter de propriétés embryotoxiques ou tératogènes chez les rats et les lapins. Chez les animaux cibles, la reproduction a été largement étudiée chez les taureaux et les béliers, ne montrant aucun risque du traitement sur les paramètres de reproduction.

Chez 400 souris et 400 rats, le traitement s'est révélé non cancérigène. Des études de tolérance chez les ovins et les bovins ont montré que les doses cliniques orales et parentérales étaient très bien tolérées et dépourvues d'effets secondaires graves. (47)

Les traitements antiparasitaires contenant du closantel seul ne sont pas dangereux pour la faune aquatique mais peuvent s'accumuler dans le sol et la chaîne alimentaire. Il n'est pas possible d'exclure

des effets à long terme sur les bousiers à la suite d'utilisations du traitement de manière répétée. Il sera conseillé de faire une rotation des pâtures.

Le second principe actif, particulièrement l'ivermectine sera toxique pour la faune aquatique, notamment présent dans les spécialités : Vermax® et Closamectin®. Il faudra garder les bêtes à l'intérieur durant une durée de 14 jours. (48)

### 3.6.2 Synthèse des produits contenant du closantel

Tableau 4 – Tableau de synthèse des produits contenant du closantel (49) (50) (51) (52) (53)

Produit	Flukiver®	Seponver®	Supaverm®	Duotech®	Vermax®	Closamectin®
Espèce	Bovins Ovins	Bovins Ovins	Ovins	Ovins	Bovins Ovins	Bovins
Association de principe actif	/	/	Mébéndazole	Oxfendazole	Ivermectine	Ivermectine
Forme galénique	Injectable	Suspension buvable	Suspension buvable	Suspension buvable	Injectable	Pour-on
Temps d'attente avant abattage	BO : 77 j OV : 107 j	BO : 55 j OV : 55 j	OV : 65 j	OV : 42 j	BO : 49 j OV : 28 j	BO : 58 j
Temps d'attente collecte de lait	Interdit (*) (#)	BO : Interdit (~) OV : (&)	Interdit (#)	Interdit (#)	Interdit (*) (#)	BO : Interdit (~) (\$)
Impact environnemental	Non précisé	Non précisé	Non précisé	Non précisé	Oui	Oui
Délai d'accès à un point d'eau	/	/	/	/	14 jours	14 jours
Activité sur le stade parasitaire <i>F. hepatica</i>	> 4 semaines (Forme adulte)	> 4 semaines (Forme adulte)	> 4 semaines (Forme adulte)	> 4 semaines (Forme adulte)	> 7 semaines (Forme adulte)	> 7 semaines (Forme adulte)

(\*) + Ne pas utiliser durant le dernier trimestre de la gestation chez les génisses qui sont destinées à la production de lait pour la consommation humaine.

(#) + Ne pas utiliser dans la période d'un an précédant le premier agnelage chez les brebis destinées à la production de lait pour la consommation humaine.

(~) + Ne pas utiliser durant la seconde moitié de la gestation chez les génisses futures productrices de lait destiné à la consommation humaine.

(&) La collecte du lait est à nouveau possible :

- Chez les brebis : 34 jours après l'agnelage si la période sèche est d'au moins 90 jours. Et 4 mois après le traitement si la période sèche est inférieure à 90 jours.
- Chez les agnelles : 34 jours après l'agnelage si la période entre le traitement et l'agnelage est d'au moins 90 jours. Et 4 mois après le traitement si la période entre le traitement et l'agnelage est inférieure à 90 jours.

(\$) Du fait de probabilité de contamination croisée des animaux non-traités par ce produit, causé du toilettage (léchage), les animaux qui ont été traités doivent être gardés séparés des animaux non-traités pendant toute la période de retrait. Le non-respect de cette recommandation peut entraîner une concentration des résidus chez les animaux non-traités.

Le closantel permet de traiter aussi bien les bovins que les ovins. (Tableau 4) La molécule antiparasitaire possède un bon choix de formes galéniques différentes. La forme injectable proposée par le Flukiver® permet une administration plus précise du traitement, ainsi qu'une concentration de closantel plus faible à injecter que la concentration des traitements donnés par voie orale (5 mg/kg contre 10 mg/kg). A nuancer, bien que très pratique, la forme injectable n'est pas forcément la plus simple à administrer dans certains troupeaux.

La formule par voie topique ou dite « pour-on » permet un traitement antiparasitaire transcutané par versement du produit le long de la ligne du dos. Cette forme galénique permet une grande facilité d'administration pour les éleveurs, cependant elle présente aussi de nombreuses limites, et ce qui pourrait expliquer le retrait sur le marché temporaire du Closamectin®. En effet cette forme galénique présente une forte hétérogénéité des doses administrées, il faut mettre beaucoup de produit sur le dos de l'animal, et seule une faible quantité du produit va être efficace. Beaucoup de paramètres pourront jouer sur l'absorption du produit, tel que la longueur du poil, l'épaisseur de la peau ou la présence de boue sur l'animal. En cas de mauvaise absorption il pourrait y avoir un sous-dosage et des résistances au closantel pourraient apparaître. Ou au contraire, si l'absorption est optimale un surdosage pourrait être observé avec comme conséquence l'apparition d'effets indésirables. Les autres inconvénients possibles de cette voie topique est le phénomène de léchage. A nouveau un surdosage pourra être observé en cas de léchage par les congénères.

Pour ce phénomène de léchage cela implique de séparer les animaux traités du troupeau, ou bien de traiter le troupeau entier. Le traitement étant répandu sur l'animal, il y a de plus forte chance de

dissémination du produit dans la nature, d'autant plus que cette forme topique contient de l'ivermectine très toxique pour la faune aquatique. Le dosage de ce produit par voie pour-on doit être de 20 mg /kg soit un dosage quatre fois supérieur à la voie injectable et deux fois supérieure à la voie orale. L'utilisation de cette forme galénique doit donc se faire de manière raisonnée pour toutes les causes citées précédemment. (54) Il est important comme pour tous les traitements, de porter des équipements de protection pour la personne qui administre le produit, notamment pour les traitements en pour-on qui traverseront facilement la peau.

Le temps d'attente avant abattage est bien plus élevé que pour les traitements antiparasitaires précédents, et les restrictions lourdes avant collecte de lait sur tous les produits ne sont pas favorables à l'utilisation de la molécule dans un élevage laitier. Ce type de traitement est plus approprié pour les élevages de bovins ou d'ovins destinés à la production de viande.

Enfin le closantel permet de traiter des stades plus immatures de *F. hepatica*, dès 4 semaines, ce qui permettra de traiter les troupeaux au plus tôt, et avant de possibles signes cliniques.

### 3.7 Traitements : Nitroxinil

Le Nitroxinil est encore un autre traitement antiparasitaire pour *Fasciola hepatica*, mais bien moins répandu que les autres traitements déjà abordés. Il fait partie des traitements les plus anciens pour soigner la distomatose du foie. L'AMM est détenue depuis Août 1982 en France par la société Boehringer sous le nom de Dovenix® et ne possède pas d'autre équivalent sur le marché français. Le traitement est plus concentré en principe actif que les autres antiparasitaires, à hauteur de 250 mg par mL de produit. Il se présente sous forme injectable en sous cutanée et s'injecte à raison de 1mL/25kg de poids vif. Il appartient à la famille des salicylanilides tout comme l'oxyclozanide et le Closantel.

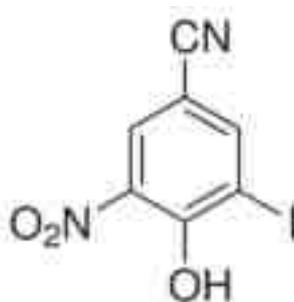


Figure 7 – Formule développée du Nitroxinil (55)

Le traitement est destiné pour les ovins et les bovins. Il est important de ne pas l'administrer à d'autres espèces que celle indiquées car il est toxique pour les chiens par exemple. Le temps d'attente avant

abattage pour les bovins et ovins sera respectivement de 66 et 50 jours. De plus la collecte de lait est proscrite avec ce traitement, ainsi qu'un délai d'interdiction d'utilisation durant le dernier trimestre avant mise bas chez la vache et un an chez l'agnelle. (56). Ce traitement n'est donc pas indiqué dans les élevages laitiers. Son temps d'attente avant abattage se situe dans la moyenne. Sa forme galénique reste un avantage pour traiter rapidement les bêtes et maîtriser des doses. Il servira à alterner les traitements. Etant monosubstance, il est un bon candidat pour les élevages allaitant (race à viande).

### 3.8 Traitements : Clorsulone

Le clorsulone est un cinquième antiparasitaire pour traiter la grande douve du foie. La molécule a été mis sur le marché pour la première fois pour traiter les bovins de *Fasciola hepatica* le 06/05/1988 sous le nom de Ivomec D® par le laboratoire Boehringer Ingelheim. Avec une concentration de 100 mg/mL de produit, il est associé à de l'ivermectine à 10 mg/mL. Le poids moléculaire du clorsulone est de 380 Daltons. La molécule fait partie de la famille des sulfonamides, qui inhibe les enzymes impliquées dans la voie glycolytique, la principale source d'énergie chez *F. hepatica*. Des recherches supplémentaires ont indiqué que le Clorsulone est un inhibiteur compétitif de la 8-phosphoglycérate kinase et de la phospho-glycéro-mutase et bloque l'oxydation du glucose en acétate et en propionate. Le clorsulone réduit également les niveaux d'ATP de la douve. (57)

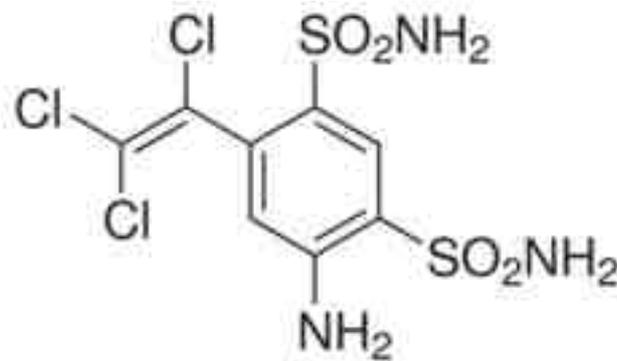


Figure 8 – Formule développée du Clorsulone (58)

L'ivermectine est associé à tous les traitements contenant du clorsulone. C'est une molécule antiparasitaire active à la fois sur les parasites internes et sur les parasites externes, l'ivermectine appartient à la famille des lactones macrocycliques et a un mode d'action unique. Son spectre d'action antiparasitaire est très large, il permet des traiter les nématodes gastro intestinaux, les nématodes pulmonaires, nématodes oculaires, hypodermes, la gale et les poux piqueurs. La molécule se lie

spécifiquement et avec une forte affinité aux canaux chlorures glutamate-dépendants présents dans les cellules nerveuses et musculaires des invertébrés. Ce qui pour effet d'entraîner une augmentation de la perméabilité membranaire aux ions chlorures, avec une hyperpolarisation de la cellule nerveuse ou musculaire, ce qui aboutit à la paralysie et à la mort du parasite.

Les lactones macrocycliques possèdent un bon index thérapeutique qui est dû :

- A l'absence des canaux chlorures glutamate-dépendants chez les mammifères
- A une faible affinité pour les autres canaux chlorures ligand-dépendants des mammifères
- Une mauvaise pénétration de la barrière hémato-méningée. (59)

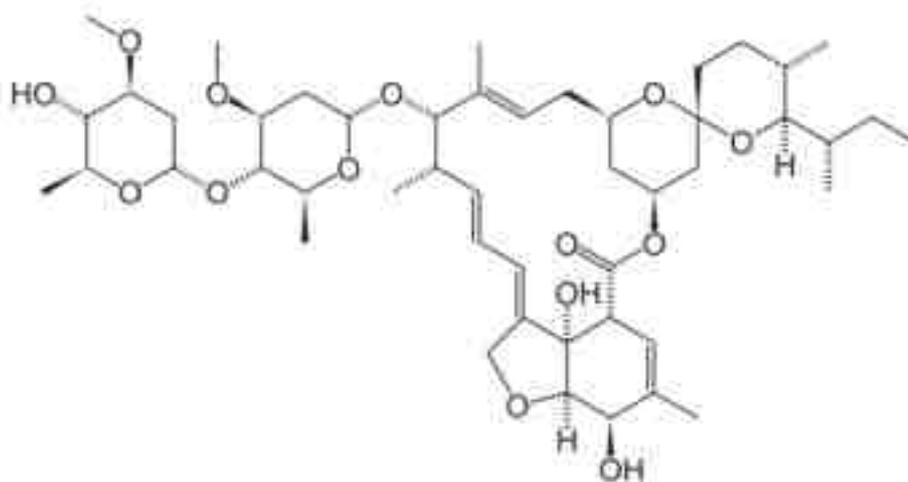


Figure 9 – Formule développée de l'Ivermectine (60)

Nous allons nous intéresser uniquement au cas du Virbamec D® dans la partie qui suit, un autre antiparasitaire ayant la même composition que le princeps, commercialisé le 30/05/2005 par le laboratoire Virbac. Le traitement se présente sous la forme d'une solution injectable sous cutanée. L'espèce cible traitée est le bovin. Dû à son association avec la molécule d'ivermectine, son spectre d'action est très large et permet de traiter aussi bien les nématodes gastrointestinaux, que les Strongles pulmonaires, les hypodermes, la gale, et les poux.

Le traitement s'administre en sous cutanée à une dose de 1mL pour 50 kg de poids vif. Au-delà de 10 ml soit pour un animal plus lourd que 500kg, les doses doivent être réparties, il ne faut pas dépasser ce volume par injection. Le produit ne contient pas de conservateur microbien. Il sera important d'utiliser une aiguille stérile et de décontaminer l'endroit de ponction du flacon. Le produit peut être visqueux s'il est trop froid donc plus dur à injecter. Il faudra donc légèrement le chauffer pour une injection plus aisée.

Pour respecter les LMR un temps d'abattage minimum de 66 jours sera à respecter. Cependant la collecte de lait ne sera pas autorisée en utilisant ce traitement. Ne pas non plus l'administrer à une génisse au minimum deux mois avant son vêlage. (61)

Chez les bovins, après des administrations sous-cutanées de 2 mg/kg de poids vif de virbamec D®, les concentrations plasmatiques maximales ont été mesurées et atteintes en 9 heures après l'injection pour le Clorsulone et 35 heures pour l'ivermectine. Les temps de demi-vies pour le clorsulone et l'ivermectine sont respectivement de 3,58 et 3,79 jours.

Le clorsulone se retrouve en totalité sous 5 autres noms de marques différents commercialisés en France :

- Cevamec D® mis sur le marché le 13/01/2011, associé à un second principe actif qui est l'Ivermectine (62)
- Animec D® mis sur le marché le 06/07/2011, associé à de l'Ivermectine (63)
- Bimectin D® mis sur le marché le 01/06/2016, associé à de l'Ivermectine (64)
- Endectine D® mis sur le marché le 30/11/2018, associé à de l'Ivermectine (65)
- Cevamectin D® mis sur le marché le 21/01/2020, associé à de l'Ivermectine (66)

### 3.8.1 Toxicologie

- Clorsulone

La toxicité aiguë du clorsulone a été testée après administration orale chez la souris et le rat. Les valeurs de la DL50 orale est supérieure à 10 g/kg de poids corporel chez les deux espèces. Des études de toxicité à court terme, d'une durée de 1 mois, ont été réalisées avec des doses élevées de clorsulone chez le chien et le rat.

Il a été détecté en post mortem chez les chiens, une infiltration cellulaire inflammatoire dans le plexus choroïde et la glande salivaire, une hémosidérose au niveau du foie et de la rate, une hyperplasie de la moelle osseuse, et une hématopoïèse extramédullaire pour tous les groupes traités (10 à 900 mg/kg).

Des réductions du poids de la thyroïde ont été observées chez les rats femelles, pour des doses allant de 0,010 à 0,640 mg/kg. Une hyperplasie de l'épithélium vésical a été observée aux doses de 160 et 640 mg/kg pour les deux sexes. Aucune Dose sans effet toxique observable (NOEL) n'a pu être retenue du fait de la trop faible valeur enregistrée.

Dans une étude plus longue de quatorze semaines, menée chez le chien à 0, 2, 8, 32 mg/kg, une NOEL de 2 mg/kg pc a pu être retenue en raison de l'absence d'effet sur le poids de la thyroïde. Pour cette étude longue qui a duré 13 semaines chez le rat, à des doses orales quotidiennes de 20, 150 ou 425 mg/kg de clorsulone, il n'a à nouveau pas pu être possible de déterminer une NOEL car des augmentations significatives du poids relatif de la thyroïde ont été observées chez les mâles avec la dose la plus faible.

Dans une étude de reproduction menée sur trois générations de rats à 0, 3, 30, 300 mg/kg, la performance reproductive des rats femelles, la viabilité et la croissance de la progéniture de chaque génération ont été significativement affectées à 300 mg/kg. Cependant il n'y a pas eu d'effet sur la performance reproductive pour de faibles et moyennes doses.

Des études de fœtotoxicité ont été menées chez la souris de 0 à 400 mg/kg : Pas d'effet observables avant 50mg/kg, à partir de ce dosage, une diminution significative du poids du fœtus a été observée, la NOEL a été fixée à 10mg/kg. (67)

- Ivermectine

L'ivermectine est un dérivé des avermectines isolées à partir de la fermentation de bouillons de *Streptomyces avermitilis*. Il possède un excellent IT dû fait de l'absence des canaux chlorures glutamate-dépendants chez les mammifères et qui sont ciblés chez les invertébrés.

L'ivermectine est utilisée depuis plusieurs décennies et dans de nombreux traitements humains comme animaux. Si cette molécule est faiblement toxique pour les espèces animales cibles et qu'elle dispose d'une large marge de sécurité, la molécule s'avère cependant toxique pour de nombreux organismes. Du fait de sa forte élimination sous forme inchangée par les fèces, la molécule se retrouve de manière importante dans l'environnement extérieur ce qui constitue un danger pour l'écosystème. La molécule peut rester durant plusieurs mois sans se dégrader et se montrer mortellement toxique à des doses faibles pour les acariens, insectes et de nombreux organismes aquatiques. (68) L'ivermectine provoque des diminutions d'individus au sein de la faune coprophage utile à l'écosystème, tel que les bousiers et les mouches ce qui entraîne une diminution de la qualité du sol environnant en altérant et diminuant la décomposition et le recyclage des excréments. Ce qui aboutit notamment à une présence accrue et prolongée de microbes pathogènes et de parasites dans les excréments des bêtes qui ne sont pas traitées. (69)

### 3.8.2 Synthèse des produits contenant du clorsulone

Les traitements contenant du clorsulone associé à l'ivermectine sont tous destinés aux bovins uniquement. Ils sont tous administrés sous la forme galénique sous cutanée et ont tous une concentration identique en principes actifs. Les temps d'attente seront strictement les mêmes pour tous les traitements à savoir 66 jours pour viandes et abats, et interdit pour la collecte du lait, et 2 mois avant la mise bas pour les génisses. Les traitements restent dangereux pour l'environnement dû à la présence de l'ivermectine. Seuls les excipients pourront légèrement varier d'une forme à l'autre, mais ce qui ne change rien aux temps d'attente ou à la concentration des principes actifs dans les traitements. Ces antiparasitaires à base de clorsulone et d'ivermectine seront intéressants à utiliser pour traiter les bovins de différents autres vers dont ils pourraient être atteints, mais ne sont pas conseillés pour des élevages de types laitiers car l'ivermectine est trop contraignante dans son utilisation, du fait de sa forte élimination dans le lait, ce qui constitue un risque majeur pour le consommateur.

### 3.9 Traitements : Nétobimin

Les traitements de nétobimin possèdent une indication fasciolicide uniquement pour les ovins. Cet antiparasitaire permet de traiter les deux espèces pour les nombreux autres parasites comme les nématodes gastro-intestinaux, et strongles pulmonaires. Il n'existe que deux noms de traitement possédant cette molécule actuellement sur le marché en France : Hapadex 50® et Hapadex 100®. Tous deux détenus par la société Intervet possédant l'AMM depuis décembre 1986. Ils ont été commercialisés sous différents dosage afin d'avoir plus de précision pour les animaux de petits gabarits et pour diminuer le volume de traitement à administrer pour les bêtes de plus grandes tailles. De plus, selon le parasite à traiter, les doses à administrer seront différentes. Le produit s'administre sous forme de suspension buvable. Pour avoir un ordre d'idée, le poids moyen d'un ovin de race Lacaune, qui est une race laitière commune en France, est pour la femelle de 75 kg et pour le mâle de 95 kg. (70) Ce poids moyen varie selon l'élevage, car pour une race dite bouchère, comme pour l'ovin charollais, ce poids peut monter de 110 à 170 kg. (71)

Il faudra 20 mg de nétobimin par kg de poids vif, soit 2 mL de suspension pour 10 kg pour l'antiparasitaire le plus concentré pour traiter la fasciolose.

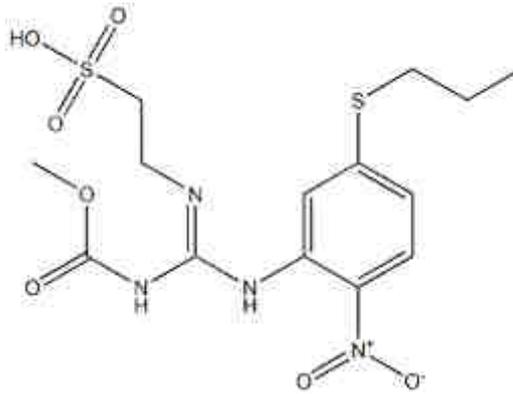


Figure 9 – Formule développée du nétobimin (72)

Le nétobimin fait partie de la famille des benzimidazoles. Dérivé de la nitrophénylguanidine. La molécule est une prodrug de l'albendazole après métabolisation in-vivo. C'est donc son métabolite qui lui confère son activité antiparasitaire, par clivage du groupement de l'acide sulfonique et par la cyclisation de l'azote.

Pour 20 mg/kg de poids vif, la concentration maximale observée est de 5 à 7 µg/mL avec un Tmax atteint entre 8 et 24h. L'élimination du produit se fait majoritairement par voie urinaire à hauteur de 48%, par voie fécale à 40% et en plus petite proportion par une élimination passant par le lait. (73)

Tout comme l'albendazole dont il est le précurseur, le produit est contre-indiqué pour les ovins durant le premier trimestre de gestation car il est potentiellement embryotoxique à des doses de 22,5 mg/kg. Il peut aussi entraîner des dysfonctions de l'appareil reproducteur mâle.

Le Nétobimin est un très bon candidat d'anthelmintique pour les ovins. En effet, il convient à la fois aux élevages laitiers comme pour les élevages de viande. Les temps d'attente sont très courts à savoir 6 jours pour le temps avant abattage et 5 jours avant une nouvelle possibilité de collecte de lait. Le produit est uniquement actif sur les formes actives de la grande douve. (74)

### 3.10 Traitements : Triclabendazole

La molécule de triclabendazole est un dernier antiparasitaire permettant de traiter la grande douve. Il permet de traiter à la fois les ovins comme les bovins. Le premier traitement de triclabendazole a été mis sur le marché pour la première fois en août 1991 par la société Elanco sous le nom de Parsifal® et ne permettait à ce moment que de traiter les bovins. Le principe actif est associé à du Lévamisolé.

Le triclabendazole se retrouve en totalité sous 5 autres noms de marques différents commercialisés en France :

- Tribex 5%® et Tribex 10%® mis sur le marché le 23/07/2003 (75) (76)
- Fascinex 240® mis sur le marché le 04/05/2009 (77)
- Cydectine Triclamox 1mg/ml® mis sur le marché le 13/10/2009 (78). Et le Cydectine Triclamox 5mg/ml® mis sur le marché le 20/12/2011 (79). Ces traitements possèdent la particularité d'être associés avec de la mixodectine.

Les formes galéniques pour ces produits sont multiples. Ils laissent donc le choix du traitement à l'éleveur selon l'espèce et selon la praticité d'emploi de l'antiparasitaire. Ils existent sous forme de pour-on et en solution buvable.

Le triclabendazole est un dérivé des benzimidazole. Son mécanisme d'action est encore mal connu. Les téguments du parasite absorbent facilement le triclabendazole et son métabolite actif sulfoxyde. Les deux molécules vont s'y accumuler. Il a été observé une baisse de motilité chez les formes adultes et les formes immatures du parasite in-vitro 24 heures après la mise en contact avec le triclabendazole. Le métabolite a un effet différé par rapport au triclabendazole mais paraît plus efficace que le triclabendazole lui-même.

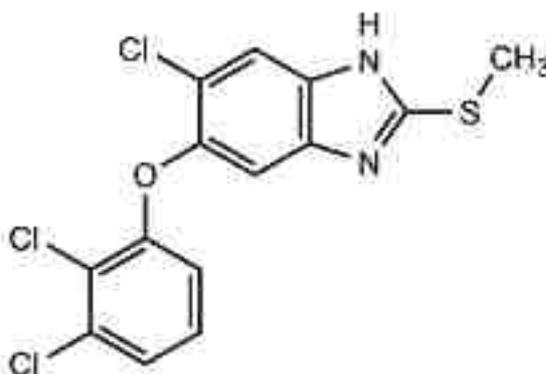


Figure 10 – Formule développée de triclabendazole (80)

La molécule garde l'architecture globale des benzimidazole par ses deux noyaux, mais se différencie de ses dérivés par la présence d'atomes de Chlore, d'un groupe thiométhyl et une absence de carbamate. (81)

La partie qui suit concerne uniquement le Cydectine triclamox 5mg/mL® pour bovins. Il est à noter qu'il existe d'autres produits de nom de marque Cydectine® mais qui ne sont pas associés à du triclabendazole, et qui ne contiennent que de la moxidectine. Ils agiront tous deux sur de nombreux

parasites communs tel que *Haemonchus placei*, *Ostertagia ostertagi*, *Trichostrongylus axei*, *Nematodirus helvetianus*, *Cooperia oncophora*, *Cooperia punctata*, *Oesophagostomum radiatum*, *Bunostomum phlebotomum*, *Dictyocaulus viviparus*. Cependant seuls les produits contenant le triclabendazole seront efficaces contre la grande douve du foie.

Un mL de produit contient 200 mg de Triclabendazole et 5 mg de Moxidectine. 1 mL de produit est à administrer pour 10 kg de poids vif. Ce traitement s'administre sous forme pour-on.

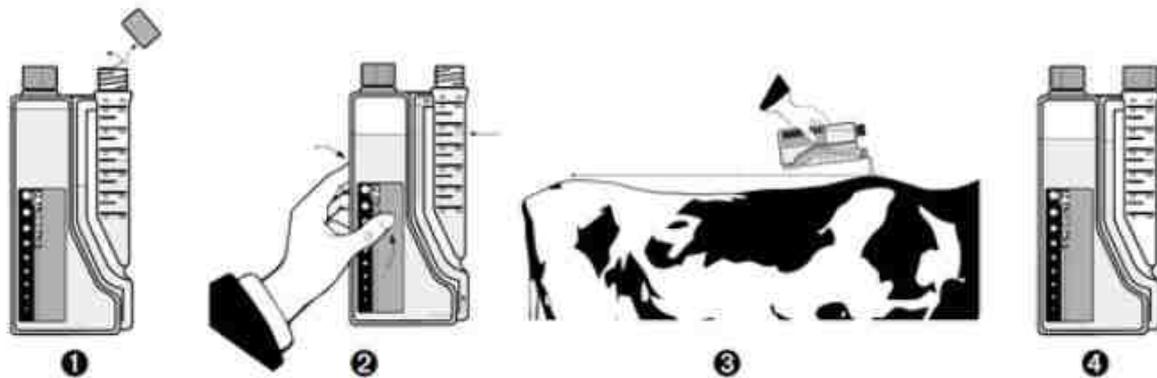


Figure 11 – Dosage d'un traitement pour-on (79)

Schema 2, en pressant sur la partie gauche de la bouteille cela permet de faire monter le produit dans le tuyau afin de remplir le petit doseur de droite. Ce qui permet de doser avec précision la quantité à administrer à l'animal. Le produit est enfin à verser le long de la ligne du dos.

Il est à noter que l'efficacité du produit ne se voit pas affectée par une pluie survenant deux heures avant ou après le traitement.

En ce qui concerne la pharmacocinétique du médicament, le triclabendazole donné sous forme orale est éliminée majoritairement sous forme inchangée par les fèces en 6 à 10 jours, chez les ovins, caprins, lapins et rats. Le  $T_{max}$  est atteint en 3,3 j, pour une  $C_{max}$  de produit augmentant jusqu'à 2,92  $\mu\text{g/mL}$  de sang. Le produit à une longue persistance avec un temps de  $T_{1/2}$  de 9,72 jours.

Dans le cas de l'utilisation de ce traitement, le temps d'attente pour les bovins avant abattage est de 143 jours et il est interdit d'administrer ce type de médicament à des bovins de tout âge dans un élevage laitier destiné à la consommation humaine.

### 3.10.1 Composition galénique du produit

Cet antiparasitaire contient notamment quatre excipients, observons quels sont les effets de chacun dans ce produit :

- Butylhydroxytoluène : Ce premier excipient est un antioxydant. Il est principalement utilisé pour retarder ou prévenir le rancissement oxydatif des graisses et des huiles. Bien qu'il y ait quelques rapports isolés de réactions cutanées indésirables, le Butylhydroxytoluène est généralement considéré comme non irritant et non sensibilisant aux niveaux de concentration utilisés dans les antiparasitaires. (82)
- Cinéole : Cette molécule est un dérivé terpénique, traditionnellement considérée comme antiseptique des voies respiratoires. (83)
- Macrogolglycérides caprylocapriques : Les macrogolglycérides capryliques et capriques sont des acides gras saturés à 8 et 10 atomes de carbone, trouvés initialement dans le lait de chèvre. Mais ils sont également présents dans des huiles végétales comme l'huile de coco. Cet excipient est considéré comme un ingrédient de parfumerie et un agent conditionneur. Il permet d'apporter les lipides nécessaires à une meilleure absorption par la peau et permet de réaliser des émulsions. (84)
- Gamma-hexalactone : Ce produit approfondira les notes grasses de différents arômes, dont notamment ceux de noix de coco. (85) Il sera utilisé pour donner une odeur plus agréable au produit.

### 3.10.2 Synthèse des produits contenant du triclabendazole

*Tableau 5 – Tableau de synthèse des produits contenant du triclabendazole*

<b>Produit</b>	<b>Parsifal®</b>	<b>Tribex 5%®</b>	<b>Tribex 10%®</b>	<b>Fascinex 240®</b>	<b>Cydecetine Triclamox 1 mg/ml®</b>	<b>Cydecetine Triclamox 5 mg/ml®</b>
<b>Espèce</b>	Bovins	Ovins	Bovins	Bovins	Ovins	Bovins
<b>Association de principe actif</b>	Levamisole	/	/	/	Moxidectine	Moxidectine
<b>Forme galénique</b>	Suspension buvable	Suspension buvable	Suspension buvable	Suspension buvable	Suspension buvable	Pour-on
<b>Temps d'attente</b>	BO : 14 j	OV : 56 j	BO : 56 j	BO : 56 j	OV : 31 j	BO : 143 j

Produit	Parsifal®	Tribex 5%®	Tribex 10%®	Fascinex 240®	Cydecetine Triclamox 1 mg/ml®	Cydecetine Triclamox 5 mg/ml®
avant abattage						
Temps d'attente collecte de lait	Interdit (*)	Interdit (#)	Interdit (~)	Interdit (\$)	Interdit (#)	Interdit (&)
Impact environnemental	Non précisé	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Délai d'accès à un point d'eau	/	7 jours	7 jours	7 jours	3 jours	7 jours
Activité sur le stade parasitaire <i>F. hepatica</i>	> 2 semaines	> 2 semaines	> 2 semaines	> 2 semaines	> 2 semaines	> 6 semaines (Forme adulte)

(\*) + Ne pas utiliser durant le dernier trimestre de la gestation chez les génisses qui sont destinées à la production de lait pour la consommation humaine.

(#) + Ne pas utiliser dans la période d'un an précédant le premier agnelage chez les brebis destinées à la production de lait pour la consommation humaine, y compris durant la période de tarissement.

(~) + Ne pas utiliser chez la génisse :

- 3,5 jours après la mise-bas si l'intervalle entre l'administration du médicament et la mise-bas est >41 jours
- 44,5 jours après le traitement si l'intervalle entre l'administration du médicament et la mise-bas est <41 jours.

(\$) + Ne pas utiliser chez la génisse :

- 6,5 jours après la mise-bas si l'intervalle entre l'administration du médicament et la mise-bas est >42 jours
- 49 jours après le traitement si l'intervalle entre l'administration du médicament et la mise-bas est <42 jours.

(&) Du fait de probabilité de contamination croisée des animaux non-traités par ce produit, causé du toilettage (léchage), les animaux qui ont été traités doivent être gardés séparés des animaux non-traités pendant toute la période de retrait. Le non-respect de cette recommandation peut entraîner une concentration des résidus chez les animaux non-traités.

A nouveau les traitements contenant du triclabendazole ne seront pas indiqués pour des élevages laitiers ovins ou bovins, cependant c'est la seule molécule antiparasitaire capable de traiter la grande douve à ses stades les plus précoces. Le temps d'attente avant abattage est relativement court mis à part pour le traitement en pour-on. Les contraintes écologiques sont également à prendre en compte dans les choix de traitements.

## Conclusion

Nous avons pu voir qu'une trentaine d'antiparasitaires seront mis à disposition des éleveurs Français afin de traiter *Fasciola hepatica* à travers 7 molécules différentes, réparties en **3 familles thérapeutiques**. Les **salicylanilides**, comprenant l'oxyclozanide, le closantel et le nitroxinil. Les **sulfonamides** représentés uniquement par la clorsulone. Et la famille des **benzimidazoles** comprenant l'albendazole, la nétohimin, et le triclabendazole. Seulement, même si les choix semblent nombreux, plusieurs paramètres seront à prendre en compte notamment pour les types d'élevages traités. En effet, pour les **élevages de types laitiers**, seules deux molécules pour les vaches en lactations seront utilisables avec quelques jours de délai d'attente pour conserver une possibilité de vendre un lait destiné à la consommation humaine : l'oxyclozanide et l'albendazole. Pour les ovins ajoutez à cela le nétohimin. Mais dans ces tous cas, le nombre possible de traitement est déjà beaucoup plus restreint car seule la voie orale restera disponible.

Pour les vaches taries il y aura quelques choix supplémentaires, comme le triclabendazole avec un temps à respecter avant vêlage. Attention également, à ne pas utiliser des produits à base d'albendazole ou de nétohimin qui seront tératogènes durant le premier trimestre de gestation.

Pour les génisses le choix est plus vaste tout en respectant chaque fois les particularités de chaque produit.

Pour les agnelles, en plus des traitements utilisables durant la lactation, seuls le Disthelm 2,5%®, l'imena L® et le Concentrat V064® à base d'oxyclozanide et d'albendazole pourront s'ajouter à la liste. Ils pourront être administrés au minimum 60 jours avant la mise bas. Ce qui ramène à 9 traitements possibles sur les 18 traitements au total destinés aux ovins. Tous les autres traitements ne seront en pratique pas utilisables chez les agnelles car nécessite un délai d'administration minimum d'un an avant la mise bas.

Pour des **élevages allaitant** (races à viandes), le choix du traitement antiparasitaire sera plus facile. C'est principalement la voie d'administration du traitement qui orientera le choix. Il ne faut pas se focaliser uniquement sur la grande douve mais également sur les autres parasites présents en France. Pour cela l'ivermectine sera un choix fréquent car permet de traiter l'animal contre de nombreux parasites, avec un index thérapeutique sûr. L'ivermectine se retrouve principalement sous forme injectable sous cutanée, ce qui est pratique pour les éleveurs car permet une administration rapide et précise. Cependant il ne sera pas très écologique du fait de sa toxicité pour l'environnement. Si le traitement n'est nécessaire uniquement pour la grande douve, il sera intéressant de privilégier un médicament monosubstance tel que le Dovenix® (Nitroxinil BO/OV) ou le Flukiver® (Closantel BV/OV) par exemple qui auront un spectre d'action plus restreint. Ce qui empêchera de voir apparaître de résistances parasitaires.

Pour conclure, la prescription devra se faire au cas par cas pour chaque situation, le **traitement parfait n'existe pas encore**. Ce traitement permettrait d'associer forme injectable, impact sur le stade immature et mature, faible impact environnemental, index thérapeutique sûr, spectre d'action restreint, faible temps d'attente lait. Des recherches de nouvelles molécules seront encore à mener pour développer le bon fasciolicide.

## Bibliographie

1. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 12 janv 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006689867/2021-01-02](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/2021-01-02)
2. Chapitre Ier : Dispositions générales. (Articles L5141-1 à L5141-16) - Légifrance [Internet]. [cité 12 janv 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section\\_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006171385/2021-01-02/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006171385/2021-01-02/)
3. AVF\_2005\_2\_125.pdf [Internet]. [cité 14 janv 2021]. Disponible sur: [http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/47760/AVF\\_2005\\_2\\_125.pdf?sequence=1](http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/47760/AVF_2005_2_125.pdf?sequence=1)
4. Autorisation de mise sur le marché (AMM) médicaments vétérinaires | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 24 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/autorisation-de-mise-sur-le-march%C3%A9-amm-m%C3%A9dicaments-v%C3%A9t%C3%A9rinaires>
5. Procédures d'autorisation de mise sur le marché nationale, européennes décentralisée et centralisée | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 24 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/node/149883>
6. Limites maximales de résidus ou LMR de médicament vétérinaire | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 24 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/limites-maximales-de-r%C3%A9sidus-ou-lmr-de-m%C3%A9dicament-v%C3%A9t%C3%A9rinaire>
7. De la LMR au temps d'attente | LMV [Internet]. [cité 28 nov 2021]. Disponible sur: <https://lemedicamentveterinaire.simv.org/de-la-lmr-au-temps-d%E2%80%99attente>
8. Règlement (UE) no 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. (470):72.
9. FAQ-cascade-FR-20131210.pdf [Internet]. [cité 27 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.afmps.be/sites/default/files/downloads/FAQ-cascade-FR-20131210.pdf>
10. Article L5143-9 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006690266/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006690266/)
11. La Dispensation à l'officine Médicaments prescrits dans le cadre de la « cascade » vétérinaire - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: [http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Le-metier-du-pharmacien/Les-fiches-professionnelles/Toutes-les-fiches/La-Dispensation-a-l-officine-Medicaments-prescrits-dans-le-cadre-de-la-cascade-veterinaire/\(language\)/fre-FR](http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Le-metier-du-pharmacien/Les-fiches-professionnelles/Toutes-les-fiches/La-Dispensation-a-l-officine-Medicaments-prescrits-dans-le-cadre-de-la-cascade-veterinaire/(language)/fre-FR)
12. La pharmacie vétérinaire – Guide de stage de pratique professionnelle en officine [Internet]. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: <https://cpcms.fr/guide-stage/knowledge-base/la-pharmacie-veterinaire/>
13. Oeufs contaminés au fipronil : nouveau scandale en Europe [Internet]. TV5MONDE. 2017 [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://information.tv5monde.com/info/oeufs-contamines-au-fipronil-nouveau-scandale-en-europe-185406>

14. Oeufs contaminés au Fipronil: jusqu'à 4 ans de prison ferme requis au procès en Belgique [Internet]. LEFIGARO. 2021 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.lefigaro.fr/economie/oeufs-contaminees-au-fipronil-proces-en-belgique-d-un-scandale-retentissant-20210422>
15. A PROPOS DES POUX ROUGES [Internet]. Expert Pou rouge - Le bien-être des poules. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.expertpourouge.fr/situation/information-pou-rouge/>
16. Fipronil | VetCompendium [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vetcompendium.be/fr/node/3437>
17. 15.pdf [Internet]. [cité 6 janv 2023]. Disponible sur: [http://www.idosi.org/gv/GV7\(5\)11/15.pdf](http://www.idosi.org/gv/GV7(5)11/15.pdf)
18. Prevention CC for DC and. CDC - Fasciola - Biology [Internet]. 2019 [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/parasites/fasciola/biology.html>
19. BIORISK2016SA0072Fi.pdf [Internet]. [cité 27 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/BIORISK2016SA0072Fi.pdf>
20. *Fasciola hepatica*. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Fasciola\\_hepatica&oldid=191031482](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Fasciola_hepatica&oldid=191031482)
21. Fasciola hepatica [Internet]. Site de parasitoprimate ! [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: <https://parasitoprimate.jimdofree.com/index-par-lettres/f/fasciola-hepatica/>
22. UP-27-10-15.pdf [Internet]. [cité 7 juin 2022]. Disponible sur: <https://gds19.org/Docs/PDF/UP/2015/UP-27-10-15.pdf>
23. RCP [Internet]. [cité 9 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=IMENA+L>
24. RCP [Internet]. [cité 9 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=DOUVISTOME>
25. RCP [Internet]. [cité 9 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=DISTOCUR+34+MG%2FML+SUSPENSION+BUVABLE+POUR+BOVINS+ET+OVINS>
26. RUMENIL 34 MG/ML SUSPENSION BUVABLE POUR BOVINS [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2019 [cité 9 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/rumenil-34-mgml-suspension-buvable-pour-bovins>
27. Oxyclozanide | CAS 2277-92-1 [Internet]. [cité 20 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.scbt.com/fr/p/oxyclozanide-2277-92-1;jsessionid=cCBCi5rFtkxigt1Ft8AFJKQ4P0gtK4M3KQPtYg4TsPBUco20R9h!-810334127>
28. Zhang J, Bai Y, Li B, Zhou X, Si H, Zhang J. Determination and pharmacokinetics study of oxyclozanide suspension in cattle by LC-MS/MS. BMC Vet Res. 24 juin 2019;15(1):210.
29. Wang W, Dong Z, Zhang J, Zhou X, Wei X, Cheng F, et al. Acute and Subacute Toxicity Assessment of Oxyclozanide in Wistar Rats. Front Vet Sci. 6 sept 2019;6:294.
30. Walley JK. Oxyclozanide (3,3', 5,5', 6-pentachloro-2,2'-dihydroxybenzanil-ide-'ZamT) in the treatment of the liver fluke *Fasciola hepatica* in sheep and cattle. Vet Rec. 1966;78(8):267-76.

31. RCP [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur:  
<http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=ZANIL+SUSPENSION>
32. Maytie B. Modalités pratiques et contraintes de l'emploi des fasciolicides en conditions terrain.
33. Albendazole. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 28 juin 2022]. Disponible sur:  
<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Albendazole&oldid=164018439>
34. RCP [Internet]. [cité 15 août 2022]. Disponible sur:  
<http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=CONCENTRAT+V064+ALBENDAZOLE+30+BOVINS-OVINS>
35. RCP [Internet]. [cité 9 janv 2023]. Disponible sur:  
<http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=CONCENTRAT+V064+ALBENDAZOLE+30+BOVINS-OVINS>
36. RCP [Internet]. [cité 9 janv 2023]. Disponible sur:  
<http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=ALBEX+GOLD+200+MG%2FML+SUSPENSION+BUVABLE+POUR+BOVINS>
37. RCP [Internet]. [cité 9 janv 2023]. Disponible sur:  
<http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=VALBAZEN+MOUTONS+ET+CHEVRES+1%2C9+%25>
38. RCP [Internet]. [cité 9 janv 2023]. Disponible sur:  
<http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=VALBAZEN+BOVINS+5+%25>
39. 61438-64-0 Closantel sodium AKSci C912 [Internet]. [cité 15 août 2022]. Disponible sur:  
[https://aksci.com/item\\_detail.php?cat=C912](https://aksci.com/item_detail.php?cat=C912)
40. RCP [Internet]. [cité 15 août 2022]. Disponible sur:  
<http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=FLUKIVER>
41. RCP [Internet]. [cité 21 nov 2022]. Disponible sur:  
<http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=SEPONVER>
42. ANMV-Ra-Pharmacovigilance2015.pdf [Internet]. [cité 13 janv 2023]. Disponible sur:  
<https://www.anses.fr/en/system/files/ANMV-Ra-Pharmacovigilance2015.pdf>
43. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0181 du 07/08/2015 [Internet]. [cité 13 janv 2023]. Disponible sur:  
<https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=SevHJNDKFSGxj8PZH1WNzGqWjZ5KhyJo2siyNv5QZLE=>
44. Fairweather I, Boray JC. Fasciolicides: efficacy, actions, resistance and its management. *Vet J Lond Engl* 1997. sept 1999;158(2):81-112.
45. Flukiver Med'Vet [Internet]. 2017 [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.medvet.fr/export\\_pdf\\_fiche.php?id=589&type=medicament](https://www.medvet.fr/export_pdf_fiche.php?id=589&type=medicament)
46. Veillet F. Le closantel : synthèse bibliographique [Internet] [other]. 2001 [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: <https://oatao.univ-toulouse.fr/112/>
47. Cauteren HV, Vandenberghe J, Hérin V, Vanparys Ph, Marsboora R. Toxicological Properties of Closantel. *Drug Chem Toxicol.* 1 janv 1985;8(3):101-23.

48. 06280501-AI-FR.pdf [Internet]. [cité 13 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.vetpharm.uzh.ch/TAK/PDFSPC/06000000/06280501-AI-FR.pdf>
49. RCP [Internet]. [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=SUPAVERM>
50. RCP [Internet]. [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=DUOTECH>
51. RCP [Internet]. [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=VERMAX+D>
52. closamectin-article-78-referral-annex-i-iv\_fr.pdf [Internet]. [cité 13 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/closamectin-article-78-referral-annex-i-iv\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/closamectin-article-78-referral-annex-i-iv_fr.pdf)
53. RCP Closamectin [Internet]. 2022 [cité 13 janv 2023]. Disponible sur: <https://app.fagg-afmps.be/pharma-status/api/files/62bc620c1e5c015ab3d350a7>
54. [Retour à l'étable] Pour-on ou injectable, comment bien choisir un vermifuge ? [Internet]. Web-agri.fr. [cité 13 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.web-agri.fr/parasitisme/article/221838/pour-on-ou-injectable-comment-bien-choisir-un-vermifuge->
55. Nitroxinil VETRANAL , analytical standard 1689-89-0 [Internet]. [cité 27 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.sigmaaldrich.com/>
56. RCP [Internet]. [cité 1 févr 2023]. Disponible sur: <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=DOVENIX>
57. RCP [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=IVOMECH+D>
58. Nitroxinil VETRANAL , analytical standard 1689-89-0 [Internet]. [cité 27 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.sigmaaldrich.com/>
59. Med'Vet - Médicament CEVAMECTIN® D 10/100 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.med-vet.fr/medicament-cevamectin-d-nbsp-10-100-mg-ml-solutioninjectable-p450>
60. Ivermectine. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ivermectine&oldid=199560134>
61. RCP [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=VIRBAMECH+D+SOLUTION+INJECTABLE>
62. RCP [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=CEVAMECH+D>
63. RCP [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=ANIMECH+D+10%2F100+MG%2FML+SOLUTION+INJECTABLE+POUR+BOVINS>

64. RCP [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur:  
<http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=BIMECTIN+D+10%2F100+MG%2FML+SOLUTION+INJECTABLE+POUR+BOVINS>
65. RCP [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur:  
<http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=ENDECTINE+D+SOLUTION+INJECTABLE>
66. RCP [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur:  
<http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=CEVAMECTIN+D+10%2F100+MG%2FML+SOLUTION+INJECTABLE+POUR+BOVINS>
67. clorsulon-summary-report-1-committee-veterinary-medicinal-products\_en.pdf [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/clorsulon-summary-report-1-committee-veterinary-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/clorsulon-summary-report-1-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf)
68. Verdú JR, Lobo JM, Sánchez-Piñero F, Gallego B, Numa C, Lumaret JP, et al. Ivermectin residues disrupt dung beetle diversity, soil properties and ecosystem functioning: An interdisciplinary field study. *Sci Total Environ.* 15 mars 2018;618:219-28.
69. Sands B, Wall R. Dung beetles reduce livestock gastrointestinal parasite availability on pasture. *J Appl Ecol.* 2017;54(4):1180-9.
70. Mouton.pdf [Internet]. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur:  
[https://www.lepointveterinaire.fr/upload/media/fiches\\_pense\\_bete/Mouton.pdf](https://www.lepointveterinaire.fr/upload/media/fiches_pense_bete/Mouton.pdf)
71. Race Ovine Charollais - Races de France [Internet]. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur:  
<https://www.racesdefrance.fr/moutons/races-boucheres?id=124>
72. NETOBIMIN | 88255-01-0 [Internet]. ChemicalBook. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur:  
[https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty\\_EN\\_CB6199809.htm](https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB6199809.htm)
73. RCP [Internet]. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur:  
<http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=HAPADEX+SUSPENSION+ORALE+50+MG%2FML>
74. RCP [Internet]. [cité 3 févr 2023]. Disponible sur:  
<http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=HAPADEX+SUSPENSION+ORALE+100+MG%2FML>
75. RCP [Internet]. [cité 3 févr 2023]. Disponible sur:  
<http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=TRIBEX+10+%25+SUSPENSION+BUVABLE+POUR+BOVINS>
76. RCP [Internet]. [cité 3 févr 2023]. Disponible sur:  
<http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=TRIBEX+5+%25+SUSPENSION+BUVABLE+POUR+OVINS>
77. RCP [Internet]. [cité 3 févr 2023]. Disponible sur:  
<http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=FASCINEX+240>
78. RCP [Internet]. [cité 7 févr 2023]. Disponible sur:  
<http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=CYDECTINE+TRICLAMOXYL+1+MG%2FML+%2B+50+MG%2FML+SOLUTION+BUVABLE+POUR+OVINS>

79. RCP [Internet]. [cité 7 févr 2023]. Disponible sur:  
<http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=CYDECTINE+TRICLAMOXYL+5+MG%2FML+%2B+200+MG%2FML+SOLUTION+POUR+POUR-ON+POUR+BOVINS>
80. Triclabendazole — acadpharm [Internet]. [cité 3 févr 2023]. Disponible sur:  
<https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Triclabendazole>
81. Triclabendazole : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 9 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/triclabendazole-21955.html>
82. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC, American Pharmacists Association, éditeurs. Handbook of pharmaceutical excipients: edited by Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Siân C. Owen. 5th ed. London ; Greyslake, IL : Washington, DC: Pharmaceutical Press ; American Pharmacists Association; 2006. 918 p.
83. Cinéole : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 9 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/cineole-4811.html>
84. Les triglycérides d'acides caprylique et caprique, les stars du moment ? Est-ce vraiment justifié ? | Regard sur les cosmétiques [Internet]. [cité 9 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.regard-sur-les-cosmetiques.fr/nos-regards/les-triglycerides-d-acides-caprylique-et-caprique-les-stars-du-moment-est-ce-vraiment-justifie-2315/>
85. GAMMA-HEXALACTONE, NATURAL, 97%, FG [Internet]. [cité 9 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.sigmaaldrich.com/fr/fr/chemical/100g-k-gamma-hexalactone-t-nhi-n-n-ng-97-fg>



Annexe 5

## FICHE SIGNALÉTIQUE

(à rédiger en une page)

Nom : WEHR

Prénom : Corentin

Nom d'usage (marital ou autre) : /

Né(e) le : 02/09/1995

à : Strasbourg

### TITRE DE LA THÈSE :

TRAITEMENTS ACTUELS ET PASSES CONTRE LES PARASIToses DES ANIMAUX D'ELEVAGE

Date et lieu de la soutenance : Le 27/02/2023 amphithéâtre Laustriat

N° d'ordre : \_\_\_\_\_

### RÉSUMÉ :

(10 lignes)

Les traitements antiparasitaires sont largement encadrés par les autorités sanitaires au sein de l'Union européenne. Dans le cadre de traitements pour des animaux, les autorités auront la charge de la mise en place des contrôles à effectuer et d'établir les substances acceptables ou non et en quelles quantités maximales pour le consommateur humain. Bien que des dérives aient déjà été constatées. La lutte contre *Fasciola hepatica*, parasite répandu sur notre territoire a déjà commencé depuis la fin années 70. De nombreux traitement ont été mis en place au fil des années, mais leur utilisation reste délicate selon les types d'élevages. Laitiers ou allaitant, ovins ou bovins, les temps d'attente avant abattage, les temps d'attente lait, la voie d'administration, leur impact écologique. En fonction des pratiques des éleveurs, le vétérinaire aura la charge de prescrire le bon traitement.

### MOTS-CLÉS :

(5 à 10)

Grande douve | Elevage | Temps d'attente | LMR | Oxiclozanide | Albendazole |  
| Triclabendazole | Bovins | Ovins |

Nom du Directeur de Thèse : Pr.Thierry VANDAMME