



HAL
open science

Les antiparasitaires externes utilisés en médecine animale : exemple de la toxicité de la perméthrine chez le chat

Thanh Mai Tran

► **To cite this version:**

Thanh Mai Tran. Les antiparasitaires externes utilisés en médecine animale : exemple de la toxicité de la perméthrine chez le chat. Sciences pharmaceutiques. 2020. hal-03298147

HAL Id: hal-03298147

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298147v1>

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE
2020

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 10 septembre 2020, sur un sujet dédié à :

**Les antiparasitaires externes utilisés en médecine animale :
exemple de la toxicité de la perméthrine chez le chat.**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Thanh Mai TRAN

née le 5 décembre 1995

Membres du Jury

Président : M. Xavier BELLANGER (Maitre de conférences)

Juges : Mme Sandrine CAPIZZI (Maitre de conférences, directrice de thèse)

M. Benoit COPPE (Vétérinaire)

Mme Marie-Thérèse HENRY (Pharmacien d'officine)

Mme Anne-Laure WENNERT (Pharmacien d'officine)

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2019-2020

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Innovation pédagogique

Référente ADE

Référente dotation sur projet (DSP)

Référent vie associative

Aline BONTEMPS

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Filière Industrie

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Pharma Plus ENSAIA

Xavier BELLANGER

Pharma Plus ENSGSI

Igor CLAROT

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Luc FERRARI

Commission d'agrément des maîtres de stage

François DUPUIS

ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK
Pierre DIXNEUF
Chantal FINANCE
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD

Pierre LABRUDE
Vincent LOPPINET
Alain NICOLAS
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Marianne BEAUD
François BONNEAUX
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Francine PAULUS
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

*Section
CNU **

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>

Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT ^H	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND ^H	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA ^H	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF	85	<i>Informatique</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Natacha DREUMONT ^H	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS ^H	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER ^H	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD ^H	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT ^H	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN ^H	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER ^H	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	85	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL ^H	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>

Anne SAPIN-MINET ^H	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT ^H	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU ^H	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
------------------	----	---------------------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

^H Maître de conférences titulaire HDR

*Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

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

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

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

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND
DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI
IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME
PROPRES A LEUR AUTEUR »

REMERCIEMENTS

A Madame Sandrine Capizzi de me faire l'honneur d'accepter de diriger mon travail. Je vous remercie pour votre disponibilité et vos conseils concernant ma rédaction.

A Monsieur Xavier Bellanger de me faire l'honneur de présider ma thèse et d'évaluer mon travail.

A Madame Marie-Thérèse Henry, Madame Anne-Laure Wennert, Monsieur Benoit Coppé d'avoir aimablement accepté de faire partie de mon jury.

A la pharmacie d'Haroué, où j'ai effectué mon stage de 6^{ème} année. J'y ai beaucoup appris.

Aux pharmacies où j'ai effectué mes premiers remplacements, Pharmacie de la Marne à Joinville et Pharmacie Centrale à Mirecourt, merci à Mme Claire Finance et Mme Clémence Duval ainsi qu'à leur équipe. Ce ne fut que quelques semaines, mais qui m'ont permis de prendre confiance en moi.

A toutes mes collègues de la pharmacie de Vicherey, merci de m'avoir si bien intégré dans l'équipe officinale. A Mme Becker pour sa gentillesse et sa confiance envers moi.

A ma famille, à mes parents pour votre soutien habituel. Vous avez cru en moi depuis le départ et j'ai de la chance de vous avoir. A ma sœur et mon frère, Quynh, ainsi que ma tante et mes oncles, merci pour tout.

A mes amis,

Inès et Leila, que je vous considère comme mes amies les plus proches. A notre trio, nos restaurants, nos goûters.

Camille, « ma petite », même si nous nous voyons plus rarement, tu es toujours là pour moi.

Klajdi, tu as été présent durant toutes mes années d'études en pharmacie et même encore maintenant.

Mes amis de la fac qui se reconnaîtront, pour toutes les heures passées ensemble en cours, et à réviser ensemble.

Merci à toutes les personnes qui m'ont soutenu pour l'avancement de cette thèse, aux relectures et aux corrections.

TABLE DES MATIERES

PARTIE 1 : CIBLE DES ANTIPARASITAIRES EXTERNES.....	4
1. Les insectes parasites chez les animaux domestiques	5
1.1. Contamination par les puces : puliculose	5
1.1.1. Cycle de développement de <i>Ctenocephalides felis</i>	5
1.1.2. Signes cliniques.....	7
1.1.3. Pathogénicité	7
1.1.4. Traitement contre les puces	9
1.2. Piqûres de moustiques et phlébotomes.....	10
1.2.1. Cycle de développement du moustique	10
1.2.2. Pathogénicité liée aux piqûres et en tant que vecteur.....	11
1.2.3. Chimio-prévention contre les piqûres	13
1.3. Phtiriose chez les animaux domestiques.....	13
1.3.1. Cycle de développement des poux	14
1.3.2. Pathogénicité de la phtiriose	15
2. Les acariens parasites chez les animaux domestiques	16
2.1. Tiques	16
2.1.1. Répartition en France et biologie.....	16
2.1.2. Cycle de développement d' <i>Ixodes ricinus</i>	18
2.1.3. Pathogénicité liée aux piqûres.....	19
2.1.4. Pathogénicité liée aux vecteurs	20
2.1.5. Traitement contre les tiques	22
2.2. Agents de la gale.....	23
2.2.1. <i>Sarcoptes scabiei</i> agent de la gale sarcoptique.....	23
2.2.2. <i>Notoedres cati</i> agent de la gale notoédrique.....	25
2.2.3. <i>Octodectes cynotis</i> agent de l'otacariose	27
2.3. Demodex agent de la démodécie	28
2.3.1. Cycle de développement de <i>Demodex canis</i>	28
2.3.2. Facteurs favorisant la démodécie.....	29
2.3.3. Pathogénicité des formes localisées	30
2.3.4. Pathogénicité des formes généralisées.....	30
2.3.5. Diagnostic	31
2.4. Aoutat agent de la trombiculose	31
2.4.1. Cycle de développement de <i>Trombicula autumnalis</i>	32
2.4.2. Signes cliniques de la trombiculose	33
2.4.3. Diagnostic de la trombiculose.....	33
2.4.4. Traitement de la trombiculose	33
2.5. Cheyletiella agent de la cheyletiellose.....	34
2.5.1. Cycle de développement	35
2.5.2. Pathogénicité de la cheyletiellose	35
PARTIE 2 : FAMILLES CHIMIQUES DES ANTIPARASITAIRES EXTERNES	
COMMERCIALISES.....	38

1. Organophosphorés	39
1.1. Structure chimique.....	39
1.2. Propriétés physico-chimiques	40
1.3. Indications	41
1.3.1. Mécanisme d'action et effets indésirables	41
1.3.2. Spécialités mises sur le marché	41
2. Pyréthriinoïdes de synthèse	43
2.1. Historique	43
2.2. Classification, structure et propriétés	43
2.3. Indications	44
2.4. Mécanisme d'action et symptômes.....	44
2.5. Spécialités mises sur le marché	45
2.6. Espèces sensibles	46
3. Néonicotinoïdes	46
3.1. Indications	47
3.2. Mécanisme d'action	47
3.3. Spécialités mises sur le marché	48
4. Phénylpyrazolés	50
4.1. Indications et propriétés.....	50
4.2. Mécanisme d'action	51
4.3. Spécialités mises sur le marché	51
5. Formamidines	53
5.1. Structure, propriétés et indications de l'amitraz.....	53
5.2. Mécanisme d'action et effets indésirables	53
5.3. Intoxications	54
5.4. Spécialités mises sur le marché	54
6. Spinosynes	56
6.1. Origine	56
6.2. Indications et propriétés.....	56
6.3. Mécanisme d'action	57
6.4. Intoxications	57
6.5. Spécialités mises sur le marché	57
7. Oxadiazines	58
7.1. Mécanisme d'action	60
7.2. Toxicité de l'indoxacarbe.....	60

7.3.	Spécialités mises sur le marché	60
8.	<i>Isoxazolines</i>.....	61
8.1.	Indications et propriétés.....	62
8.1.1.	Afoxolaner.....	62
8.1.2.	Fluralaner.....	62
8.1.3.	Lotilaner.....	63
8.1.4.	Sarolaner.....	63
8.2.	Mécanisme d'action	64
8.3.	Toxicité	64
8.4.	Spécialités mises sur le marché	65
9.	<i>Régulateurs de croissance des insectes</i>.....	66
9.1.	Inhibiteur de la synthèse de la chitine	66
9.1.1.	Lufénuron.....	67
9.2.	Analogues des hormones juvéniles.....	69
9.2.1.	Rappels du cycle de la puce.....	69
9.2.2.	Pyriproxifène et S-méthoprène.....	69
9.2.3.	Mécanisme d'action	70
9.2.4.	Effets indésirables	70
9.2.5.	Spécialités mises sur le marché	70
10.	<i>Insecticides naturels et diméthicone</i>.....	71
10.1.	Terre de diatomée.....	71
10.2.	Géraniol, lavandin, margosa.....	72
10.3.	Diméthicone	72
<i>PARTIE 3 : TOXICITE DE LA PERMETHRINE CHEZ LE CHAT</i>.....		74
1.	<i>Contexte et épidémiologie</i>.....	75
2.	<i>Perméthrine</i>.....	78
2.1.	Origine	78
2.2.	Pharmacocinétique	78
2.2.1.	Absorption.....	78
2.2.2.	Distribution.....	79
2.2.3.	Métabolisme	80
2.2.4.	Élimination	82
2.3.	Sensibilité chez les chats	83
3.	<i>Clinique</i>.....	83
3.1.	Circonstances d'apparition	83
3.2.	Délai d'apparition	84
3.3.	Symptômes.....	85
3.4.	Complications	86
4.	<i>Toxicité de la perméthrine</i>.....	86

4.1.	Rappels sur le potentiel d'action et mécanisme d'action de la perméthrine ...	86
4.2.	Potentialisation avec d'autres molécules.....	87
4.3.	Dose toxique.....	88
4.4.	Corrélation avec le stress oxydatif	88
4.5.	Chez l'entourage humain.....	89
5.	<i>Conduite à tenir</i>	89
5.1.	Traitement après une exposition cutanée ou oculaire	89
5.2.	Traitement après une exposition orale : traitements évacuateurs	90
5.3.	Gestion des convulsions et trémulations musculaires	90
6.	<i>Pronostic vital</i>	93
7.	<i>Prévention, sensibilisation et conseils</i>	93
8.	<i>Pharmacovigilance vétérinaire</i>	95
8.1.	Définition	95
8.2.	Déclaration de pharmacovigilance.....	95
8.3.	Acteurs de la pharmacovigilance vétérinaire.....	96
PARTIE 4 : CONCLUSION		99
PARTIE 5 : ANNEXES		102
PARTIE 6 : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		115

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : <i>Ctenocephalides felis</i>	5
Figure 2 : Cycle de développement de <i>Ctenocephalides felis</i>	6
Figure 3 : Cycle de développement des culicidés	10
Figure 4 : <i>Linognathus setosus</i> pou piqueur du chien	14
Figure 5: <i>Felicola subrostratus</i> , pou broyeur du chat (oeuf et adulte)	14
Figure 6 : Cycle de développement de poux.....	15
Figure 7 : Répartition d' <i>Ixodes ricinus</i> en août 2019 (ECDC)	17
Figure 8: Cycle de développement d' <i>Ixodes ricinus</i>	18
Figure 9 : Cycle de développement de <i>Sarcoptes scabiei</i>	24
Figure 10 : Chat souffrant d'une infestation à <i>Notoedres cati</i>	26
Figure 11 : Cycle de développement de <i>Demodex canis</i> d'après l'ESCCAP	29
Figure 12 : Démodécie généralisée chez un carlin âgé de 6 mois	31
Figure 13 : <i>Trombicula autumnalis</i>	32
Figure 14 : <i>Cheyletiella sp</i>	34
Figure 15 : Cheyletiellose chez un chiot	37
Figure 16 : Structure chimique du dimpylate.....	40
Figure 17 : Structure chimique du tétrachlorvinphos	40
Figure 18 : Structure de la perméthrine	44
Figure 19 : Structure de l'imidaclopride	47
Figure 20 : Structure du nitempyram	47
Figure 21 : Structure de la nicotine	47
Figure 22 : Structure chimique du fipronil	50
Figure 23 : Structure chimique du pyriprole	50
Figure 24 : Structure chimique de l'amitraz.....	53
Figure 25 : Structure du spinosad.....	56
Figure 26 : Structure chimique de l'indoxacarbe	59
Figure 27 : Structure d'une pyrazoline	59
Figure 28 : Structure du fluralaner	61
Figure 29 : Structure chimique du lufénuron	67
Figure 30 : Structure chimique du pyriproxifène.....	70
Figure 31 : Structure chimique du S méthopène.....	70
Figure 32 : Produits retrouvés dans les déclarations de pharmacovigilance	76
Figure 33 : Nombre d'accidents déclarés dû à la perméthrine de 2007 à 2018.....	77
Figure 34 : Structure chimique de la perméthrine	78
Figure 35 : Hydrolyse de la perméthrine	80
Figure 36: Oxydations successives à partir de 3-PBAIc.....	81
Figure 37 : Frontline Tri-Act spot-on	94
Figure 38 : Fonctionnement du système de pharmacovigilance en médecine vétérinaire.....	97

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Spécialités à base de dimpylate.....	42
Tableau 2 : Spécialités à base de pyréthrinoïdes de synthèse	45
Tableau 3 : Spécialités à base de néonicotinoïdes	48
Tableau 4 : Spécialités à base de phénylpyrazolés	51
Tableau 5 : Spécialités à base de formamidines.....	55
Tableau 6: Spécialités à base de spinosad.....	58
Tableau 7 : Spécialités à base d'oxadiazines	60
Tableau 8 : Spécialités à base d'isoxazolines.....	65
Tableau 9 : Spécialités à base de lufénuron	68
Tableau 10 : Symptômes principaux rencontrés chez le chat lié à une intoxication à la perméthrine	85

LISTE DES ABREVIATIONS

3-PBA : acide 3-phenoxybenzoïque

3-PBAIc : alcool 3-phenoxybenzyle

3-PBAId : aldéhyde 3-phenoxybenzyle

AchE : acétylcholinestérase

ADN : acide désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

ANMV : Agence nationale du médicament vétérinaire

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

BTS-27271 : N'-[2,4-diméthylphényl]-N-méthylformamidine

BTS-27919 : 2,4-diméthylformanilide

CNPV : Commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire

CPVL : centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon

CS : choréoathétose avec salivation

CYP450 : cytochromes P450

DAPP : dermatite par allergie liée aux piqûres de puces

DCCA : acide 3-(2,2, dichlorovinyle)-2,2-diméthyle-(1-cyclopropane) carboxylique

DDT : dichlorodiphényltrichloroéthane

ERN : espèces réactives à l'azote

ERO : espèces réactives à l'oxygène

ESSCAP : European scientific counsel companion animal parasite (comité scientifique européen d'études des parasites des animaux de compagnie)

GABA : acide γ -aminobutyrique

GST : glutathions S transférases

IL-10 : interleukine-10

IM : intramusculaire

IV : intraveineuse

NaCl : chlorure de sodium

NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

SOD : super oxydes dismutases

UGT : UDP-glucuronyl-transférases

**LES ANTIPARASITAIRES EXTERNES
UTILISES EN MEDECINE ANIMALE :
EXEMPLE DE LA TOXICITE DE LA
PERMETHRINE CHEZ LE CHAT.**

Introduction

En France, près de 63 millions d'animaux sont accueillis. Un foyer sur deux possède au moins un animal de compagnie d'après l'étude de Facco/Kantar TNS en 2016 (1). Ces animaux de compagnie sont considérés comme des membres de la famille à part entière. En première position, se trouve les poissons (32,7 millions), suivi des chats (13,5 millions) et des chiens (7,3 millions). La population féline n'a cessé d'augmenter ces dernières années tandis que la population canine tend à se stabiliser (1).

Les animaux de compagnie, tels que les chats et les chiens sont victimes de parasites qui sont soit externes, soit internes. Les parasites externes principalement retrouvés sont les moustiques, puces et tiques. Ces derniers sont susceptibles de provoquer de sévères démangeaisons. Ils sont considérés comme des vecteurs d'autres maladies, potentiellement dangereuses pour l'animal et l'humain. Les parasites internes sont des vers présents dans le système digestif de l'animal. Ces parasites étant néfastes pour leur santé, il est important de les traiter au plus vite, par des solutions antiparasitaires et une vermifugation.

Le développement des solutions antiparasitaires ne cesse d'évoluer au cours de ces dernières années. Ils sont utilisés pour traiter l'animal, mais aussi l'habitat. De nombreux produits sont disponibles aussi bien en grande surface qu'en pharmacie et sous de nombreuses formes : pipettes, sprays, foggers, bombes... Souvent trop banalisés, ils peuvent être utilisés à tort et entraîner des intoxications. En effet, une utilisation inadéquate risque d'être dangereuse pour l'humain et les animaux : il paraît donc essentiel de respecter les recommandations de bon usage. Dans cette thèse, nous nous intéresserons aux antiparasitaires externes utilisés en médecine animale et à la toxicité de la perméthrine reportée chez les chats.

Les animaux de compagnie, sont sujets à de nombreuses intoxications. Ces intoxications représentent des urgences médicales. Par conséquent, leurs propriétaires doivent avoir le réflexe d'appeler le vétérinaire ou le centre antipoison vétérinaire. Dans les causes d'intoxications les plus fréquentes, nous retrouvons le paracétamol, les produits ménagers, les plantes, le chocolat et les insecticides. Ces intoxications sont majoritairement involontaires et par conséquent évitables. (2)

Au cours de cette thèse, une première partie est consacrée sur la cible des antiparasitaires externes. Dans une seconde partie, nous nous intéressons aux

différentes familles chimiques utilisées actuellement. Une dernière partie est consacrée à la perméthrine, molécule ayant été reportée dans de nombreux cas d'intoxications, notamment chez les chats.

PARTIE 1 :
CIBLE DES ANTIPARASITAIRES
EXTERNES

Les antiparasitaires externes vendus sur le marché exercent une double action : insecticide et acaricide. Nous allons dans cette première partie détailler tous les parasites externes retrouvés chez les animaux domestiques.

1. LES INSECTES PARASITES CHEZ LES ANIMAUX DOMESTIQUES

1.1. Contamination par les puces : puliculose

Les puces, appartenant à l'ordre des Siphonaptères, sont les principaux insectes retrouvés chez les animaux de compagnie, en particulier pour les chats et chiens.

Les deux espèces de puces les plus fréquemment rencontrées sont *Ctenocephalides felis* et *Ctenocephalides canis*. *C. felis* reste l'ectoparasite le plus fréquent, également appelé la puce du chat (3). Elle n'infeste pas uniquement les chats, mais aussi les chiens, et certains rongeurs. *C. canis* infeste uniquement les chiens.

1.1.1. Cycle de développement de *Ctenocephalides felis*

Les puces possèdent quatre stades : œufs, larves, nymphes et adultes.

Au stade adulte, les puces mesurent deux à quatre mm, et sont dénuées d'ailes (figure 1). Seules les puces adultes sont considérées comme des parasites obligatoires.



Figure 1 : *Ctenocephalides felis* (4)

Elles sont retrouvées sur l'hôte et prennent leur premier repas sanguin. Elles peuvent y rester plusieurs semaines, afin de réaliser leur ponte. Dans des conditions optimales (humidité supérieure à 50% et température supérieure à 0°C) (5), la puce effectue une ponte de 20 à 50 œufs par jour. La ponte se fait dans le pelage de l'animal, et dans les 48 heures après leur premier repas.

Une fois la ponte réalisée, les œufs tombent du pelage et se retrouvent sur le sol, ainsi que dans tous les endroits fréquentés par le chien et chat (coussins, sièges de voiture, lieu de couchage). Ils éclosent quelques jours après, au stade larvaire (figure 2).

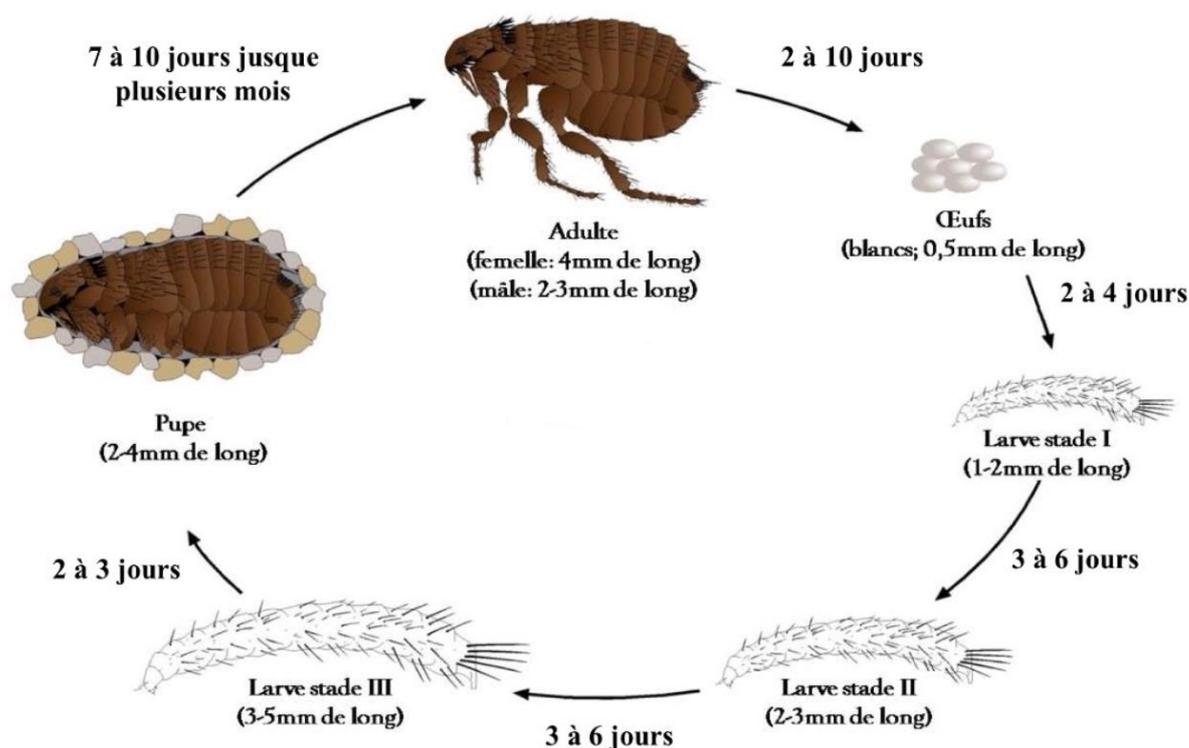


Figure 2 : Cycle de développement de *Ctenocephalides felis* (6)

Les larves se nourrissent d'excréments de puces ou de débris alimentaires. Elles ont tendance à se loger dans des endroits sombres où elles construisent un cocon dans lequel elles évoluent ensuite au stade de nymphe.

Les nymphes sont présentes dans le cocon qui constitue une barrière contre l'environnement. Il leur permet d'être insensibles aux divers changements de température ou d'humidité. Elles restent parfois plusieurs mois à ce stade (figure 2). Il s'agit donc d'un stade de résistance où les nymphes, ayant un métabolisme réduit, n'ont pas besoin de se nourrir. Elles se transforment en larves adultes par la suite, grâce à la

présence de stimuli extérieurs, telles que des vibrations, une augmentation de température ou une teneur en CO₂ élevée. (7)

Il est estimé que 5% des puces adultes sont présentes sur les animaux et 95% d'œufs, larves, nymphes sont dans l'environnement.

Une fois adulte, la puce a quelques jours pour trouver un hôte afin d'obtenir son premier repas sanguin. A défaut, elle ne peut pas survivre et décède. (8)

1.1.2. Signes cliniques

Deux types de dermatoses sont liés aux puces : la dermatite par allergie aux piqûres de puces (DAPP) et la puliculose.

Par définition, une puliculose se traduit par une infestation de puces accompagnée de prurit. L'intensité des démangeaisons est en fonction du degré d'infestation. L'animal se gratte au niveau de la région abdominale, dorso-lombaire et à la face interne des cuisses (9). Les puces sont visibles sur la peau de l'animal lors d'une infestation importante, ce qui permet un diagnostic plus aisé. Quand ces infestations sont moins importantes, un peigne à puce est nécessaire.

Il est également possible de détecter les excréments de puce. Pour se faire, il faut peigner l'animal et vérifier si des petits grains noirs, en forme de virgule, sont présents. Il suffit de les déposer sur une serviette humide. Des tâches rouges sur la serviette confirment les excréments des puces correspondant au sang de l'animal non digéré.

Si l'animal possède un terrain allergique, il est susceptible d'avoir de nombreuses démangeaisons, rougeurs et développer la DAPP peu importe la sévérité.

1.1.3. Pathogénicité

1.1.3.1. Pathogénicité directe de la dermatite par allergie aux piqûres de puces

La DAPP est l'affection dermatologique la plus fréquente constatée chez les chiens et chats. Elle est due à une hypersensibilité causée par la salive de la puce, qui contient de nombreux allergènes. Cette réaction est indépendante du nombre de piqûres faites par les puces et se fait tout au long de l'année. Il est possible d'observer cette

réaction sans que nous ne détectons de puces sur l'animal et une seule piqûre peut suffire. La DAPP se traduit par de sévères démangeaisons et lésions papulo-croûteuses. Les localisations de ces prurits diffèrent selon l'espèce animale.

Chez le chat, les prurits sont localisés préférentiellement au niveau du cou, sur le dos et abdomen (dermatite miliaire). Une alopecie extensive est également présente. L'animal se lèche de façon abusive et perd ses poils. Des plaques éosinophiles sont possibles, mais restent rares. (10)

Chez le chien, la DAPP se manifeste plus typiquement sur la région dorso-lombaire et à la face postérieure des cuisses. (9)

La DAPP entraînant un prurit intense, les chats et chiens se grattent de façon exagérée : des complications secondaires infectieuses peuvent survenir.

1.1.3.2. Pathogénicité indirecte liée aux piqûres

Les puces sont des vecteurs de maladies potentiellement dangereuses pour l'animal et l'humain.

La maladie des griffes du chat ou bartonellose, est une pathologie transmise par les chats, *via* les puces. Elle est due à une bactérie, *Bartonella hensale*. Certains chats sont porteurs de cette bactérie et ne manifestent pas de symptômes car elle leur est inoffensive. La puce, en se nourrissant, ingère la bactérie et contamine les animaux à proximité. L'animal transmet la bartonellose à l'humain, involontairement, à l'occasion d'une griffure (plus rarement une morsure).

Les puces sont aussi responsables de la transmission de *Dipilydium caninum*, ténia entraînant une infestation intestinale, très fréquente chez le chat. Elles sont considérées comme hôte intermédiaire. Le ver émet des proglottis en forme de grains de riz à la marge de l'anus qui remontent sur les poils. C'est pourquoi de nombreux œufs sont retrouvés sur son pelage. Les puces ingèrent ces œufs et leur ingestion entraîne la contamination du chat.

1.1.4. Traitement contre les puces

1.1.4.1. Traitement de l'animal

Le traitement des puces repose sur les antiparasitaires externes. Il est important de traiter l'animal, et ses congénères.

Les molécules efficaces contre les puces sont :

- imidaclopride
- fluméthrine, perméthrine
- dimpylate
- pyriprole, fipronil
- afoxolaner, lotilaner, sarolaner
- nitenpyram
- spinosad
- dinotéfurane (11)

1.1.4.2. Traitement de l'environnement

Nous avons vu précédemment que les puces sont présentes en quantité plus importante dans le milieu extérieur, il est donc essentiel de traiter l'environnement. Les différents stades de la puce sont retrouvés : œufs, larves et nymphes.

Pour que le traitement soit efficace, deux modes d'utilisation sont possibles :

- les foggers, pour un traitement général des pièces.
- les sprays, à utiliser dans les endroits que le fogger n'atteint pas : dessous de meubles, petites surfaces, fentes de parquets...

Pour cela, des inhibiteurs de régulateurs de croissances (lufénuron, méthoprène, pyriproxifène) sont disponibles sur le marché (actifs sur les différents stades). Ils sont associés aux molécules insecticides citées ci-dessus. (12)

1.2. Piqûres de moustiques et phlébotomes

Dans l'ordre des Diptères, sont inclus les moustiques et phlébotomes. Les moustiques appartiennent à la famille des Culicidés et les phlébotomes à la famille des Psycholidés. Ces insectes possèdent une paire d'ailes et sont de très petites tailles (quelques millimètres). Seules les femelles sont hématothages. Certains moustiques sont identifiés comme hôtes intermédiaires de nématodes : *Aedes*, *Anopheles*, et *Culex*.

Quant aux phlébotomes (en particulier le genre *Phlebotomus*), ceux-ci sont reconnus comme vecteurs de protozoaires du genre *Leishmania*.

1.2.1. Cycle de développement du moustique

Toutes les espèces de culicidés ont un cycle de développement similaire. Ils se développent en quatre stades, dont les trois premiers ont lieu en milieu aquatique (figure 3). Les moustiques femelles vivent environ deux mois, contrairement aux mâles non hématothages dont la longévité est de quelques jours seulement.

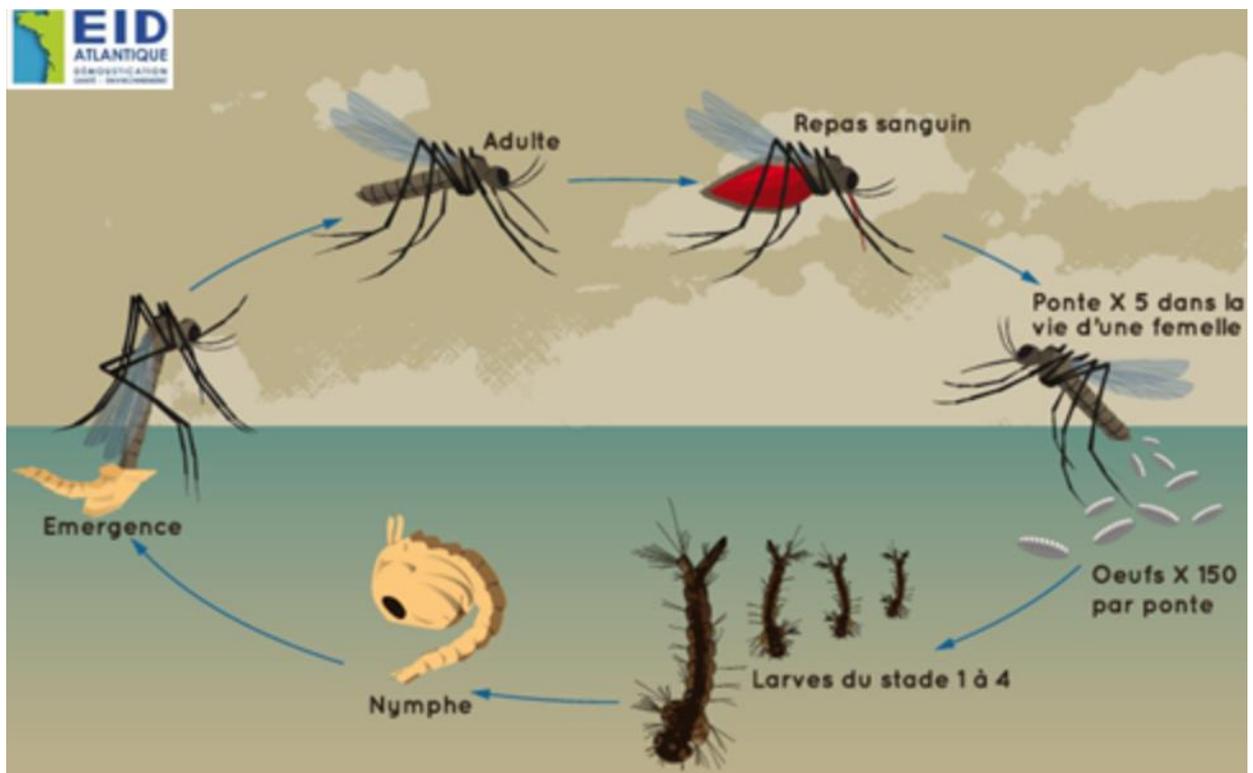


Figure 3 : Cycle de développement des culicidés (13)

Après un accouplement, les moustiques femelles sont à la recherche d'hôte (homme, chien, chat ou autres espèces), dans le but d'effectuer un premier repas sanguin. Recueillir le sang de l'hôte s'avère être fondamental, car le sang prélevé contient toutes les protéines nécessaires à la ponte. Cette ponte a lieu généralement dans les 48 heures qui suit, à la surface de l'eau ou sur un substrat humide qui par la suite sera inondé.

Les œufs évoluent en larves sous quelques jours, dans les conditions les plus favorables. Cependant, ils peuvent rester plusieurs mois avant d'éclore, notamment en hiver.

Les larves avant de devenir des nymphes, subissent quatre transformations larvaires, séparées par une mue (figure 3). La durée du stade larvaire est très variable (14).

Les nymphes, dernier stade ayant lieu en milieu aquatique, restent à la surface de l'eau. Arrivées à terme, leur tégument fend à une extrémité, laissant place à des moustiques adultes.

Contrairement au cycle de reproduction des culicidés, chez les psychodidés, les trois premiers stades de reproduction ont lieu sur le sol.

Les œufs y sont retrouvés et évoluent en larves. Les larves se nourrissent de matières organiques en décomposition, ainsi que de débris végétaux. Elles se logent préférentiellement dans des endroits tels que les terriers, racines des arbres... Après quatre stades larvaires, la larve se transforme en nymphe et devient adulte en quelques jours. (15)

1.2.2. Pathogénicité liée aux piqûres et en tant que vecteur

1.2.2.1. Pathogénicité liée aux piqûres

Les animaux de compagnie sont victimes, particulièrement en été, de piqûres de moustiques. En fonction de l'endroit, ces piqûres causent un gonflement qui peut être gênant pour l'animal. Une piqûre à la bouche de l'animal provoque dans certains cas des gênes respiratoires par exemple.

Une réaction allergique est également possible : elle se traduit par des gonflements excessifs et s'accompagne de divers symptômes comme des tremblements ou une

salivation excessive (8). Tous ces signes constituent une alerte pour le propriétaire de l'animal et nécessitent une consultation vétérinaire dans les plus brefs délais.

1.2.2.2. La leishmaniose transmise par les phlébotomes

Les phlébotomes sont responsables de la transmission de la leishmaniose, maladie due à un protozoaire *Leishmania infantum*. En Europe, les zones à risque se situent autour du bassin méditerranéen (sud de la France, Portugal, Grèce, etc). Les phlébotomes sont nombreux dans ces zones grâce à un climat en accord avec leur développement (entre 10 et 25°C). (16)

Il s'agit d'une maladie qui affecte particulièrement les chiens et l'homme. La leishmaniose est rarement retrouvée chez les chats, mais elle n'est pas impossible.

Elle survient après des piqûres répétées de phlébotomes porteurs de *Leishmania infantum*. Après ces piqûres, les parasites logent dans l'organisme, se multiplient et provoquent divers symptômes qui affecteront le chien : atteinte des reins, de la peau autour des yeux, des articulations.

Actuellement, il n'y a pas de traitement curatif pour les animaux atteints de leishmaniose. Des traitements pour limiter les symptômes sont disponibles. Néanmoins, la maladie étant chronique, d'éventuelles rechutes sont à prévoir.

Un vaccin est disponible (Canileish®) mais n'assure pas la protection complète contre le parasite. La primovaccination se compose de trois injections à réaliser à trois semaines d'intervalle, accompagnée d'un rappel annuel. Il est essentiel de le combiner avec des solutions antiparasitaires externes pour limiter les risques de piqûres. (17)

1.2.2.3. La dirofilariose transmise par les culicidés

Couramment appelée « maladie des vers du cœur », la dirofilariose est une pathologie qui affecte les chats et les chiens à la suite d'une piqûre la plus souvent causée par *Culex*, *Anopheles*. L'agent pathogène, *Dirofilaria immitis* ou *Dirofilaria repens*, est un ver qui se développe dans le système cardiovasculaire de l'animal.

De nombreux cas ont été recensés chez les chiens. Les chats semblent être plus résistants à l'invasion et dans les régions d'endémie, la prévalence est moindre. La dirofilariose peut être asymptomatique et chronique. Même après plusieurs années,

nous pouvons retrouver ces vers. Le diagnostic est difficile à faire dans cette situation. (18)

Le parasite adulte se loge dans les tissus et se dirige dans les artères pulmonaires et le ventricule droit, pour s'y multiplier. Chez le chien, l'infestation massive a pour conséquence une obstruction des artères pulmonaires qui aboutira à une hypertension pulmonaire accompagnée d'inflammation. Une insuffisance cardiaque est également possible. Non soignée à temps, la survie de l'animal est limitée.

Les traitements préventifs sont indispensables pour éviter la dirofilariose.

1.2.3. Chimio-prévention contre les piqûres

Peu de molécules permettent la prévention des piqûres de moustiques et phlébotomes : seules la deltaméthrine et la perméthrine en association avec le fipronil ou le piryproxifène sont disponibles en France sous la forme respective de colliers ou de spot-on par effet de surface. (11,19)

1.3. Phtiriose chez les animaux domestiques

Les poux du chien et chat sont des petits insectes non ailés appartenant à l'ordre des Phtiraptères. Il existe deux catégories de poux : les poux piqueurs (sous ordre des anoploures) et les poux broyeur (sous ordre des mallophages).

Ils se distinguent facilement par leur biologie et leur morphologie. : les poux piqueurs se différencient des poux broyeur par leur tête plus étroite que le thorax (figure 4 et 5). Ils piquent l'hôte et se nourrissent de leur sang. Ils préfèrent se loger dans des coins à l'abri de la lumière et dans les régions où la température cutanée avoisine 30°C.

Les poux broyeur sont des parasites se nourrissant de débris cutanés, squames de la peau, poils. Ils se déplacent plus vite que les poux précédents. (20)

Les poux sont spécifiques aux espèces : le pou du chat ne peut pas parasiter le chien, ni l'homme et inversement.

En France, nous retrouvons chez le chien *Tricodectes canis*, pou broyeur et *Linognathus setosus* (figure 4) pou piqueur (moins fréquent).

Chez le chat, *Felicola subrostratus* (pou broyeur) est le seul pou retrouvé (figure 5).



Figure 4 : *Linognathus setosus* pou piqueur du chien (21)



Figure 5 : *Felicola subrostratus*, pou broyeur du chat (oeuf et adulte) (22)

1.3.1. Cycle de développement des poux

Contrairement aux insectes précédemment abordés, le cycle de développement des poux se fait entièrement sur l'animal. Ils sont considérés comme des parasites permanents.



Figure 6 : Cycle de développement de poux, d'après ESCCAP (23)

Les poux femelles pondent sur le pelage de l'animal des œufs, communément appelés « lentes ». Le cycle entier de développement, de l'œuf à la forme adulte, a un délai de quatre à six semaines (figure 6). (7)

Les œufs de forme ovoïde sont fixés au poil par un pôle. Ils éclosent au bout de sept jours pour devenir des larves (7). Ces larves possèdent une morphologie semblable aux poux adultes mais sont de taille réduite. Elles subissent trois mues avant de devenir adultes (figure 6).

1.3.2. Pathogénicité de la phtiriose

1.3.2.1. Signes cliniques

L'infestation par les poux est appelée phtiriose. Chez les animaux, elle a lieu le plus souvent en période hivernale, favorisée par la promiscuité. La contamination se fait principalement par voie directe, entre chiens et chats, ou de manière indirecte (matériel, local) (20).

Un prurit important est observé dans cette pathologie, au niveau de la tête et du cou, et par la présence de lentes collées à la base du poil. Il s'accompagne fréquemment d'une modification du comportement de l'animal qui devient agressif. Les démangeaisons

devenant importantes, l'animal se gratte violemment et enlève des poils sur son pelage, entraînant une alopecie ainsi que des squames à l'endroit concerné.

Selon le type de pou rencontré, la phtiriose s'accompagne d'autres symptômes. Les poux piqueurs en se nourrissant du sang de l'hôte, peuvent induire une anémie (9)(20). Tous les animaux infestés ne présentent pas obligatoirement de symptômes.

1.3.2.2. Diagnostic

Le diagnostic de la phtiriose est facile : il suffit de repérer les lentes et les poux sur le pelage de l'animal. Ces parasites sont visibles à l'œil nu. Ils sont recueillis par le brossage du pelage ou en appliquant un ruban adhésif transparent (7).

1.3.2.3. Traitement de la phtiriose

De nos jours, la phtiriose est devenue rare grâce à l'utilisation des solutions insecticides. Elle est surtout retrouvée chez les animaux mal entretenus. Tous les animaux de la même espèce et provenant du même habitat doivent être traités, qu'ils présentent des signes cliniques ou non. Il s'agit d'une parasitose très contagieuse.

Les molécules suivantes sont préconisées :

- perméthrine
- dimpylate (11)

2. LES ACARIENS PARASITES CHEZ LES ANIMAUX DOMESTIQUES

2.1. Tiques

2.1.1. Répartition en France et biologie

Les tiques appartiennent à l'ordre des Ixodidés, à la classe des arachnidés et sous classe des acariens. Ce sont des parasites hématophages infestant les carnivores essentiellement au printemps et en automne. Ils sont reconnus dangereux car sont des vecteurs d'agents pathogènes responsables de maladies infectieuses dangereuses pour l'humain et l'animal.

Elles peuvent transmettre :

- des virus
- des bactéries
- des parasites

Il existe près de 900 espèces de tiques, regroupées en deux familles :

- *Argasidae*, ou tiques molles
- *Ixodidae*, ou tiques dures, majoritaire (670 espèces) (14)

Toutes les tiques sont hématoiphages, mais certaines représentent une importance particulière dans le domaine vétérinaire ou dans la médecine humaine.

Trois espèces de tiques sont dominantes en France : *Ixodes ricinus*, *Dermacentor reticulatus*, et *Rhipicephalus sanguineus*. *Ixodes ricinus* est l'espèce la plus répandue en France, responsable en outre de la maladie de Lyme. Toutes les tiques ne sont pas retrouvées dans le même endroit : certaines espèces préfèrent se loger dans les bois et forêts comme *Ixodes ricinus*, *Dermacentor* quant à lui préfère les prairies.

En France, la répartition des tiques se fait de manière hétérogène. *Ixodes ricinus* est présent partout en Europe comme nous pouvons le voir sur la figure 7.

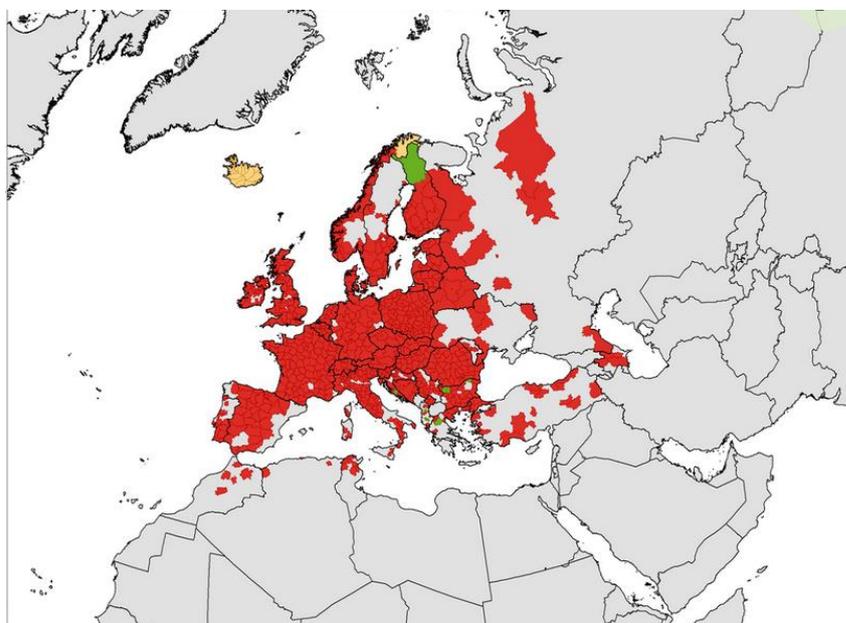


Figure 7 : Répartition d'*Ixodes ricinus* en août 2019 (ECDC) (24)

Les régions colorées en rouge témoignent de la présence d'*I. ricinus*. Notre région Grand-Est est très exposée aux tiques, due à un climat favorable (humidité, et basse température), permettant ainsi leur développement.

2.1.2. Cycle de développement d'*Ixodes ricinus*

Les tiques sont des acariens hématophages et vivent entre deux à quatre ans. Le cycle de développement d'une tique se fait en trois stades : larve, nymphe, adulte. Chaque tique n'effectue qu'un repas sanguin entre les différents stades. Pour la plupart des espèces, la tique change d'hôte à chaque stade : il s'agit d'un cycle triphasique.

Un cycle diphasique est dit lorsqu'il n'y a qu'un hôte pour le stade larve et nymphe, et un hôte pour le stade adulte comme *Dermacentor reticulatus*.

Le cycle de *Rhipicephalus sanguineus* est monophasique : tous ses stades se font sur le même hôte. (9)

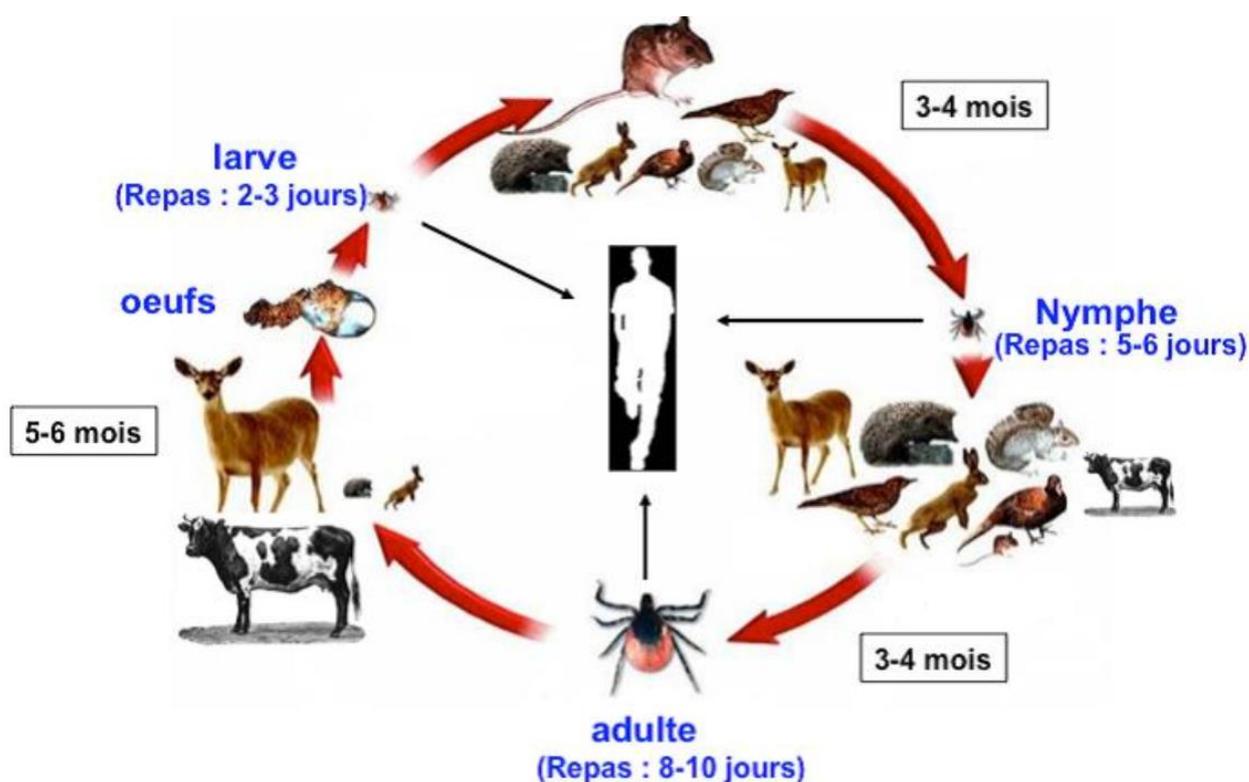


Figure 8: Cycle de développement d'*Ixodes ricinus* (25)

Ixodes ricinus, espèce la plus retrouvée en France, est une tique possédant un cycle triphasique. Les conditions favorables pour le bon développement d'une tique sont une humidité supérieure à 80% et une température comprise entre 7 et 25°C. (26)

Dans un premier temps, la tique mâle cherche une tique femelle afin de féconder. Une fois l'accouplement, le mâle meurt et la femelle se retrouve sur le sol, dans les bois. Elle est gorgée de sang et commence sa ponte après plusieurs semaines. Une tique adulte femelle ne réalise qu'une unique ponte, de 500 à 7 000 œufs, sur le sol. La femelle meurt après la ponte. Les œufs se transforment par la suite en larves.

Ces larves, inférieures à 1 mm cherchent un premier hôte afin d'obtenir leur premier apport sanguin. Généralement, ce premier repas se fait sur un petit mammifère (mulots, campagnols) : il s'agit de la première phase parasitaire (figure 8). La larve, grâce à ses chélicères qui traversent la peau de l'hôte, pique l'animal. La salive de la tique contient un anesthésiant, un anticoagulant et un anti inflammatoire, qui permet à l'animal de ne pas ressentir l'attaque. Elle recueille le sang grâce à son hypostome.

Après ce premier repas, la larve retombe sur le sol et évolue en nymphe dans l'environnement. Elle trouve un deuxième hôte de taille supérieure (souris, renards, ou oiseaux) pour un second repas sanguin. Puis, elle tombe à nouveau sur le sol pour se transformer en tique adulte. La tique adulte, faisant environ 4 mm, cherche à piquer de plus grands mammifères sauvages ou domestiques tels que les bovins, chats, chiens, ou l'humain. Le dernier repas sanguin dure une semaine. Seuls quelques œufs, parmi les milliers pondus initialement, parviennent à ce dernier repas.

Concernant *Dermacentor reticulatus*, son cycle est similaire à celui d'*Ixodes ricinus*, mais moins long. Les nymphes restant dans les terriers, trouvent plus rapidement les hôtes.

Rhipicephalus sanguineus parasite majoritairement le chien. Cependant, il n'est pas impossible d'avoir le chat et l'humain en tant qu'hôtes. (11)

2.1.3. Pathogénicité liée aux piqûres

Les tiques se fixent de préférence sur les zones fines de la peau. Les symptômes provoqués sont dus à la piqûre. En piquant dans la peau, la tique induit une inflammation locale, accompagnée de légères démangeaisons et douleurs. Lorsqu'elles sont au stade de larves ou nymphes, des papules sont observées. En cas d'infestation massive, une anémie est possible chez l'animal.

Il est indispensable d'enlever la tique. Plus elle reste au contact de l'animal, plus elle est susceptible de transmettre des pathologies. Il est difficile de distinguer les larves à l'œil nu.

Certaines espèces de tiques provoquent des paralysies, grâce à une neurotoxine produite dans les glandes salivaires (27). Plus de quarante espèces ont été identifiées. Par exemple, en Amérique du nord, sont retrouvées *D.andersoni* (tique du bois des rocheuses) et *D. variabilis* (tique du chien américain) et en Australie, il s'agit d' *Ixodes holocyclus*. Ces paralysies surviennent quand la tique reste attachée depuis plusieurs jours. Lors d'un repas sanguin, la tique injecte la neurotoxine produite dans sa salive qui se retrouve dans la circulation sanguine de l'animal. (27)

2.1.4. Pathogénicité liée aux vecteurs

2.1.4.1. Maladie de Lyme

La maladie de Lyme, ou borréliose de Lyme est causée par une bactérie, *Borrelia burgdorferi*. Elle est responsable de syndromes arthritiques. D'autres bactéries du genre *Borrelia* sont également responsables de cette maladie : *B. garinii*, et *B. afzelii*. Elles ont chacune leur spécificité, entraînant respectivement des atteintes dermatologiques et des atteintes neurologiques. (14)

La maladie de Lyme est véhiculée par l'intermédiaire de tiques (*Ixodes ricinus* en Europe), qui sont considérées comme des vecteurs de cette zoonose. Elle se manifeste accidentellement chez l'humain et chez les animaux domestiques ou sauvages. Le traitement repose sur des antibiotiques.

Pour la borréliose canine et féline, le diagnostic est difficile à établir car l'animal ne possède pas de symptômes spécifiques. Les symptômes apparaissent jusqu'à quelques mois après la morsure de la tique.

2.1.4.2. Babésiose ou piroplasmose canine

Le chien, après s'être fait mordre par une tique, a un risque de développer la babésiose canine, ou piroplasmose. Cette maladie est causée par l'espèce *Babesia*. Parmi ces espèces, nous pouvons citer les deux plus fréquemment rencontrées : *Babesia canis*, très répandue (transmise par *Dermacentor reticulatus*) et *Babesia vogeli*

(par *Rhipicephalus sanguineus*). Ce sont des protozoaires intra-érythrocytaires. Les tiques ingèrent accidentellement ces agents pathogènes lors de leur repas sanguin sur un chien qui est déjà atteint de babésiose. (28)

Les symptômes traduisant une possible babésiose canine sont une fièvre, une léthargie, une anorexie, des muqueuses pâles et un mauvais état général. Toutes les espèces *Babesia* provoquent une fièvre, ainsi qu'une anémie (liée à la lyse des érythrocytes par le parasite), un ictère et une thrombocytopénie. D'autres manifestations cliniques sont possibles, mais dépendent de l'espèce de *Babesia* causant l'infection. D'autres signes cliniques sans rapport avec l'hémolyse surviennent : néphropathies, défauts de coagulation, troubles gastro-intestinaux, myalgies, problèmes respiratoires ...

Le diagnostic se fait par reconnaissance du parasite dans les érythrocytes, sur un frottis sanguin. (28)

La babésiose canine peut se produire en même temps que la maladie de Lyme. Ces co-infections sont fréquentes (7).

2.1.4.3. Ehrlichiose

L'ehrlichiose est une maladie vectorielle due à une bactérie, *Ehrlichia canis*. Elle affecte surtout les chiens et est transmise par *Rhipicephalus sanguineus* (présente surtout dans le bassin méditerranéen). Cette bactérie a la particularité d'infecter les monocytes macrophages et les plaquettes de l'animal.

Il existe trois phases : la phase aiguë, latente et chronique. La phase aiguë consiste à la multiplication de la bactérie et formation de « morulae » typiques au sein de ces cellules. Les cellules infectées s'installent sur l'endothélium vasculaire des organes tels que les poumons, les reins, ce qui a pour conséquence une thrombopénie et l'apparition d'infections sous-cutanées (14,26).

Une phase latente est possible : le chien est asymptomatique mais il est toujours porteur d'*E.canis*. La phase chronique est la phase où l'infection persiste, entraînant une atteinte de la moelle osseuse. Les animaux en phase chronique n'ont pas un bon pronostic, car une déficience immunitaire est généralement associée, ayant pour finalité une aggravation des symptômes et une plus grande infestation par les morulae.

Certaines espèces de chiens (Huskies de Sibérie et Bergers allemands) sont prédisposées à développer des signes cliniques plus sévères. Ces races ont donc un pronostic grave concernant l'ehrlichiose. Leur réaction immunitaire est plus réduite. (29)

Il y a peu de données chez les chats concernant l'ehrlichiose.

2.1.4.4. Hemobartonellose féline

L'hémobartonellose féline est due à des bactéries parasites au nom de *Mycoplasma felis*, ou *Mycoplasma haemominutum* qui ciblent les érythrocytes. Ces bactéries s'y accrochent et provoquent leur destruction directe ou à l'aide du système phagocytaire. Par conséquent, le principal signe de cette pathologie est une anémie régénérative. Les signes cliniques varient selon la sévérité de l'anémie. Une asthénie, une faiblesse musculaire ou une perte de poids par exemple y sont retrouvées chez les chats. Elle est transmise par les tiques ou les puces.

Le traitement repose sur des antibiotiques.(30)

2.1.5. Traitement contre les tiques

Si le propriétaire de l'animal constate qu'une tique est présente dans le pelage de l'animal, il est indispensable de l'enlever. Pour l'enlever, il est nécessaire de se munir d'un crochet adapté ou d'un tire-tique, disponible en pharmacie. Il faut inspecter scrupuleusement et quotidiennement le pelage de l'animal, afin de repérer les tiques fixées. Il suffit d'effectuer une torsion avec le tire-tique. La tique va ainsi se détacher doucement.

Il ne faut jamais arracher une tique fixée avec les mains, de l'éther ou une pince à épiler, car les pièces buccales de la tique se cassent et restent dans la peau de l'animal, provoquant parfois un abcès.

De plus, la manipulation de la tique par une pince ou la main, augmente le risque de transmission de maladies, par écrasement de la tique.

La prévention des tiques est primordiale. Parmi les molécules disponibles, nous retrouvons :

- imidaclopride

- fluméthrine, deltaméthrine, perméthrine
- dimpylate
- afoxolaner, lotilaner, sarolaner, fluralaner
- pyriprole, fipronil (11)

2.2. Agents de la gale

Après les tiques (principaux acariens rencontrés), nous retrouvons *Sarcoptes scabiei*, *Octodectes*, et *Notoedres cati*, qui sont des acariens causant la gale chez les chiens et les chats. Cet acarien est un animal microscopique (taille inférieure à un millimètre), appartenant à la classe des Arachnides.

2.2.1. *Sarcoptes scabiei* agent de la gale sarcoptique

2.2.1.1. Cycle de développement

Cet acarien est responsable de la gale sarcoptique, forme la plus caractéristique. Elle touche plusieurs hôtes, selon leurs sous espèces : les animaux carnivores domestiques (*S.scabiei* var*obis/bovis/canis*) , mais aussi l'humain (*S. scabiei* var *hominis*).

La gale sarcoptique causée par *S.scabiei* var *canis* chez les chiens est considérée comme une maladie fréquente. Chez le chat, elle reste exceptionnelle.

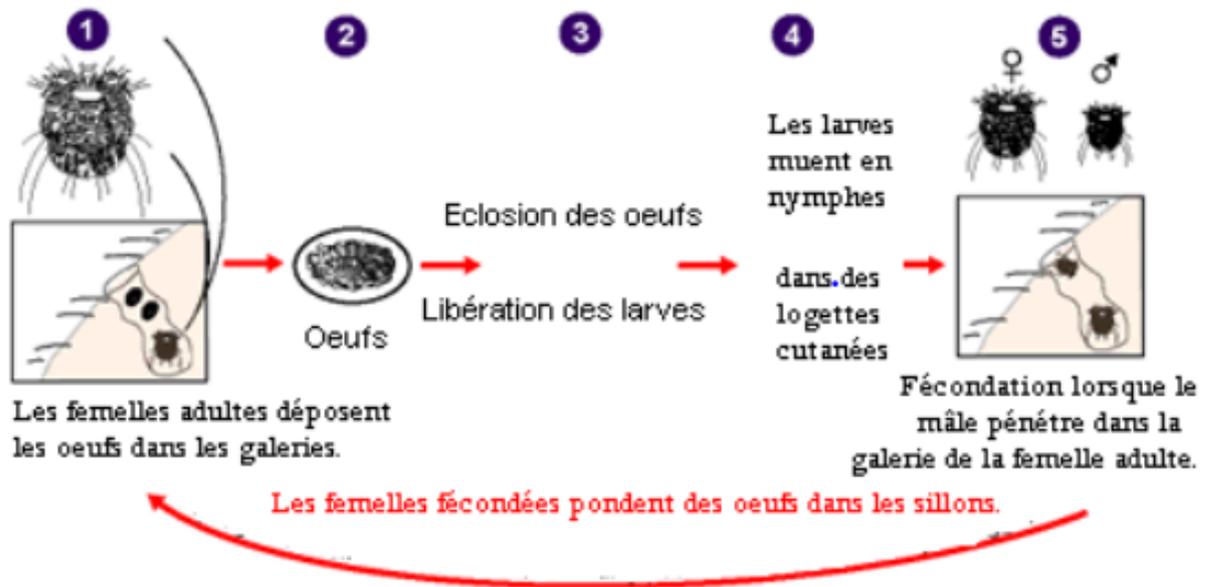


Figure 9 : Cycle de développement de *Sarcoptes scabiei* (31)

Le cycle complet de développement de *S.scabiei* est fait sur l'hôte : il est considéré comme un parasite permanent. Les parasites se nourrissent de sérosités et débris épidermiques.

Les acariens adultes se trouvent à la surface de la peau de l'animal. La femelle, après fécondation, creuse des galeries, 1 à 2 mm par jour dans l'épiderme afin d'effectuer sa ponte. Elle pond deux à trois œufs par jour, pendant deux à quatre semaines. (17)

Les œufs, au bout de quelques jours éclosent, deviennent des larves et remontent ainsi à la surface. La larve après plusieurs mues, se transforme en nymphe puis en sarcopte adulte (figure 9).

S.scabiei est un acarien capable de survivre dans le milieu extérieur, dans des conditions adéquates : humidité suffisante et température comprise entre 4 et 25°C. En dehors de ces conditions, ils décèdent rapidement. (20)

2.2.1.2. Transmission

La transmission est directe, par contact avec un chien infesté. La transmission indirecte est également possible par l'environnement.

Ce sont des acariens spécifiques à leur hôte, mais la gale animale est capable d'envahir l'humain et inversement. Cependant, ils n'arrivent pas à se développer dans le nouvel hôte considéré comme « anormal ».

2.2.1.3. Signes cliniques

La gale sarcoptique atteint principalement les chiens et reste rare chez les chats. Elle se manifeste essentiellement par un prurit, qui est le premier signe d'alerte. L'animal se gratte et des croûtes et des lésions, causées par ce grattage sont retrouvées. Des surinfections bactériennes surviennent.

Les localisations préférentielles chez le chien sont :

- sur les parties inférieures du corps et points saillants comme les coudes et jarrets : rougeurs
- sur la tête et le bord des pavillons auriculaires : papules et apparitions de croûtes (9).

Les jeunes chiens vivant en collectivité sont les plus exposés à la gale sarcoptique.

2.2.1.4. Diagnostic

Les signes cliniques ainsi que la mise en évidence du parasite par des raclages cutanés déterminent le diagnostic de la gale sarcoptique chez le chien. (17)

2.2.2. *Notoedres cati* agent de la gale notoédrique

La gale notoédrique est une pathologie affectant les chats et plus particulièrement les chatons, par l'acarien *Notoedres cati* (17). Il s'agit d'une dermatose parasitaire très contagieuse, mais qui reste rare en France.

N.cati est capable d'infester d'autres animaux, y compris l'humain. C'est un plus petit acarien que *S.scabiei* (9). Le cycle de reproduction est similaire à l'exception de la contagion entre les hôtes qui est réalisée par les stades immatures (larves et nymphes).

2.2.2.1. Signes cliniques

L'infestation de *N.cati* se manifeste par des lésions eczémateuses apparaissant en premier lieu au niveau de la face et des oreilles du chat. Elles sont accompagnées de

croûtes et de rougeurs, ainsi que d'une alopecie. La figure 10 illustre ces signes cliniques (32).



Figure 10 : Chat souffrant d'une infestation à *Notoedres cati* (17)

La dermatose parasitaire s'étend progressivement après sur le long du corps. Le chat se gratte à cause des démangeaisons et perd ainsi ses poils.

2.2.2.2. Diagnostic

La confirmation d'une gale notoédrique est établie à partir de raclages cutanés. Ils permettent de recueillir les acariens afin de les observer au microscope et de confirmer le diagnostic. (17)

Plusieurs diagnostics différentiels sont possibles : parmi eux, nous retrouvons les autres agents de la gale, DAPP, ... La reconnaissance de *N.cati* est primordiale pour les différencier.

2.2.2.3. Traitement

Peu de molécules acaricides sont disponibles pour le chat, la perméthrine étant toxique.

Pour traiter la gale notoédrique, sont utilisés :

- amitraz

- ivermectine, en sous-cutané (11)

2.2.3. Otodectes cynotis agent de l'otacariose

L'otacariose, appelée communément gale auriculaire est causée par *Otodectes cynotis*, acarien présent dans les conduits auditifs externes chez le chien et le chat.

Elle affecte particulièrement les chats et jeunes chats. Concernant les chiens, les races ayant des oreilles tombantes, un conduit externe étroit ou une pilosité plus importante sont les plus touchées. Le cycle de reproduction est le même que *S.scabiei*. (9)

2.2.3.1. Signes cliniques

Les signes cliniques pouvant suspecter une gale auriculaire sont très spécifiques. Tout d'abord, nous retrouvons de fortes démangeaisons au niveau de l'oreille dues à la prolifération de parasites : l'animal a tendance à se gratter à l'aide de ses pattes et à secouer la tête. En se grattant, il retire les parasites présents dans le conduit auditif qui se retrouvent sur le corps, provoquant davantage de démangeaisons au niveau du cou, des lombaires et de la tête. Une surproduction de cérumen de couleur brune à noire au niveau des oreilles apparaît également (17). Ces symptômes sont signes d'une potentielle otite.

2.2.3.2. Diagnostic

Les otites n'ont pas pour unique origine la gale auriculaire. Elles peuvent être dues à d'autres agents pathogènes (*Malassezia*) ou par de simples inflammations ou traumatismes. Un examen effectué par le vétérinaire à l'aide d'un otoscope reste indispensable. Il permet ainsi d'identifier *Otodectes cynotis*. (17)

Pour confirmer le diagnostic, un prélèvement de cérumen sur l'animal est fait et est posé sur une lame de microscope. Nous pouvons mettre en évidence les parasites sous leurs différents stades : adultes, larves, œufs.

2.3. Demodex agent de la démodécie

Les demodex sont des parasites commensaux se trouvant au niveau des follicules pileux chez les chiens. Ce sont des acariens microscopiques qui sont permanents chez les canidés. Ils sont transmis dès la naissance par la chienne, par l'allaitement ou par simple contact. Ils sont donc présents chez l'animal sain.

Il existe chez les chiens :

- *Demodex canis*, acarien le plus couramment rencontré
- *Demodex injai*, acarien retrouvé chez les pelages gras
- d'autres *Demodex sp*, acariens rencontrés en association avec *D.canis* (33)

Chez le chat, *Demodex catis* et *Demodex gatoj* y sont retrouvés. Le premier réside dans les follicules pileux et le second dans les couches superficielles de la peau (stratum cornéum). La démodécie reste rare chez cet animal.

Ils sont spécifiques de leurs hôtes et ne sont pas transmissibles à d'autres espèces. La démodécie résulte d'une prolifération non contrôlée de demodex sur la peau. Leur prolifération est considérée comme pathologique et provoque de multiples lésions.

2.3.1. Cycle de développement de *Demodex canis*

La totalité du cycle de développement a lieu sur l'hôte. *D. canis* est un acarien vivant dans les follicules pileux du chien (dans le tiers supérieur) et parfois dans les glandes sébacées et sudoripares (34). Ces acariens se nourrissent de sébum ainsi que de squames. La femelle pond ses œufs dans les follicules pileux qui éclosent ensuite en larves. Ces larves deviennent par la suite adultes. La durée du cycle est d'environ deux à quatre semaines (figure 11). La transmission de cet acarien a lieu de la mère au chiot, dans les 72 premières heures de la vie. (8)

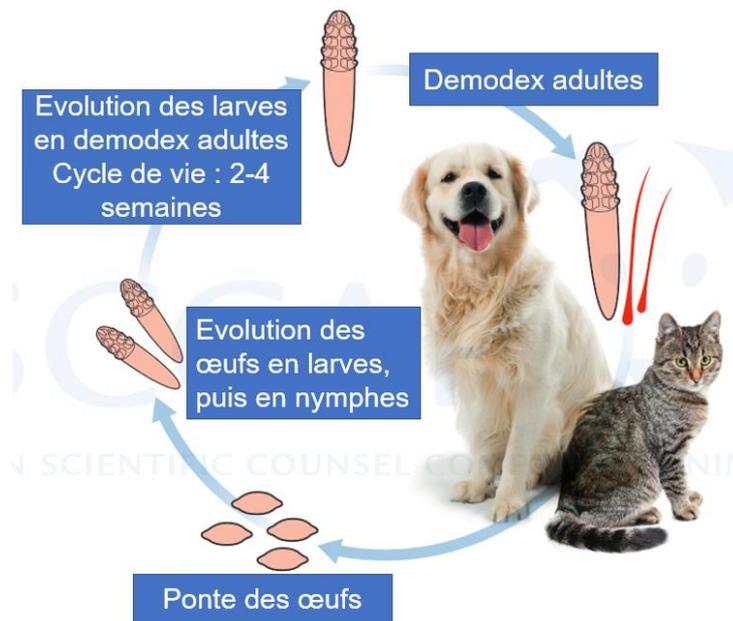


Figure 11 : Cycle de développement de *Demodex canis* d'après l'ESCCAP (23)

N'étant plus aptes à survivre dans le milieu extérieur, ils meurent en seulement quelques heures par dessiccation.

2.3.2. Facteurs favorisant la démodécie

La démodécie est une dermatose infectieuse qui n'est pas contagieuse contrairement aux agents de la gale.

Il existe plusieurs facteurs intrinsèques et extrinsèques favorisant la démodécie canine. Dans un premier temps, intervient l'âge. En effet, les jeunes chiots (entre 3 mois et 12 mois) ont une plus grande probabilité d'avoir une démodécie. Moins de cas sont rencontrés chez les chiens les plus âgés.

Les chiens de race à poils courts semblent plus affectés. De plus, une mauvaise hygiène ainsi qu'une peau grasse (causée par des lavages trop fréquents par exemple) contribuent à la prolifération des demodex. (35)

Les animaux malnutris, affaiblis, ayant une maladie intercurrente ou sous traitement immunodépresseurs ou corticoïdes conduisent à un état d'immunodéficience. Cela favorise la multiplication de ces parasites et conduit à une démodécie aggravée chez les sujets immunodéprimés. Les demodex aggravent l'immunodépression par l'induction de la synthèse d'un facteur sérique immunosuppresseur des lymphocytes T. (11)

Chez le chien, la démodécie présente deux formes cliniques parfois difficile à différencier : la forme localisée et la forme généralisée. Elles se différencient par la localisation des lésions et la présence ou non de surinfections bactériennes.

2.3.3. Pathogénicité des formes localisées

La démodécie localisée concerne les jeunes chiens et chiots. Elle est dite « localisée », car les lésions sont étendues sur quatre zones au maximum. Ces zones sont dépourvues de poils. Deux types de démodécies localisées y sont retrouvées : forme nummulaire et forme diffuse.(8)

La forme nummulaire est caractérisée par des zones d'alopecies avec hyperpigmentation, accompagnées de comédons situés au niveau de la face du chien (yeux, paupières) ou les membres antérieurs. Il n'y a pas de prurit associé.

La forme diffuse touche plutôt les chiens de races telles que le bobtail, boxer, west highland white terrier, doberman et carlin. A l'inverse de la forme nummulaire, l'alopecie est réduite et l'hyperpigmentation ainsi qu'un état kérato-séborrhéique est plus marquée. Il est également possible d'avoir un prurit. (17)

Elle est généralement de bon pronostic et l'animal guérit spontanément ou à l'aide de traitements acaricides.

2.3.4. Pathogénicité des formes généralisées

D'après la littérature, 10% environ des démodécies localisées évoluent vers la forme généralisée. Elle est considérée comme une des dermatoses les plus graves car est potentiellement mortelle.

Une démodécie généralisée se caractérise par l'atteinte de cinq zones distinctes ayant des lésions, atteinte des deux pattes ou plus, ou une région du corps entièrement atteinte.



Figure 12 : Démodécie généralisée chez un carlin âgé de 6 mois (33)

Dans la figure 12, le visage du chien est entièrement touché, par la présence d'une alopecie sévère ainsi que de croûtes.

Les symptômes sont de même type que la démodécie localisée avec une plus grande surface touchée. Ils varient selon l'espèce canine. Une complication est possible dans cette demodécie : il s'agit de la pyodermite. Deux types existent : la démodécie sèche (forme non compliquée, avec papules et pustules) et la pyodémodicose (surinfection bactérienne accompagnée de prurit et de lésions croûteuses souvent douloureuses).(9)(11)

2.3.5. Diagnostic

La mise en évidence des demodex s'effectue à l'aide de raclages cutanés, qui permet de récolter les acariens à différents stades (adultes, larves, œufs). Le scotch-test est également utilisé : il consiste à appliquer fermement un ruban adhésif sur la peau de l'animal afin de prélever les parasites. Le tout est posé sur une lame, afin d'effectuer la reconnaissance du parasite à l'aide d'un microscope. (17)

2.4. Aoutat agent de la trombiculose

Les aoutats (figure 13) ont de nombreuses appellations : « vendangeurs », « vendangeons », « rougets », « araignée rouge » ... Tous ces noms représentent des

larves d'acariens de *Trombicula autumnalis*, de la famille des Trombiculidés. Ils sont couramment rencontrés chez le chien et chat, de mars à octobre et plus particulièrement l'été et reconnaissables par leur couleur rouge-orangé chez l'adulte. L'infestation par ces aoutats est nommée trombiculose.(9)

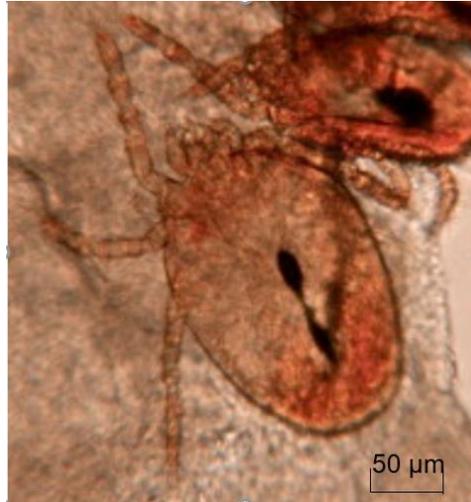


Figure 13 : *Trombicula autumnalis* (36)

Ces acariens sont trouvés lors de promenades dans les champs, jardins, prairies, hautes herbes, accompagnée d'un taux d'humidité assez important pour leur reproduction.

2.4.1. Cycle de développement de *Trombicula autumnalis*

Le cycle de développement de l'aoutat est composé de plusieurs stades (œuf, larve, nymphe et adulte) et dure environ 2 à 12 mois.

L'œuf, pondu par la femelle adulte, est retrouvé dans l'environnement. Quelques jours après, cet œuf éclot et se transforme en larve. La larve, invisible à l'œil nu, mesure entre 0.2 et 0.4 mm et possède trois paires de pattes. Ce stade larvaire est important dans le cycle car la larve cherche des animaux à sang chaud afin de les parasiter : c'est un parasite obligatoire. Elle ne possède pas de spécificité d'hôte et infeste des oiseaux ou de plus grands mammifères. Il s'agit du seul stade où l'acarien est en contact avec l'animal. L'humain est également touché. Grâce à ses chélicères, l'aoutat pénètre les couches superficielles de la peau pour y déverser sa salive contenant des enzymes protéolytiques. Ces enzymes permettent de liquéfier les tissus cutanés de l'hôte afin de

les digérer par la suite grâce à un tube d'alimentation appelé stylostome. L'aoutat est donc un acarien histophage.

Après s'être nourri en deux à dix jours, l'aoutat quitte l'animal et se retrouve de nouveau dans le milieu extérieur. Il évolue ensuite en nymphe, puis en adulte. Les nymphes et adultes se distinguent des larves par une plus grande taille (jusque 1mm), et la présence de quatre paires de pattes. Ils se nourrissent d'autres acariens ou d'exsudats fongiques présents dans l'environnement. (37)

2.4.2. Signes cliniques de la trombiculose

Les larves sont à l'origine des signes cliniques, qui se présentent sous la forme d'un prurit sévère et de lésions au niveau de la peau comme des papules, des érythèmes, des rougeurs et des croûtes. Les lésions sont situées sur tout le corps de l'animal, mais sont particulièrement repérables dans les endroits à peau fine comme les paupières, bords des pavillons, espaces interdigités, région ano-génitale.

Certains animaux ne développent pas de prurit. A l'inverse, d'autres peuvent avoir des démangeaisons très sévères persistantes après éradication des aoutats par traitement acaricide. (8,17)

2.4.3. Diagnostic de la trombiculose

Le diagnostic de ces acariens peut se faire de deux manières différentes. Une larve, après s'être nourrie, peut faire jusque 1 mm et peut donc être identifiée à l'aide d'une loupe.

Le vétérinaire peut aussi effectuer plusieurs raclages cutanés au niveau des lésions dans le but d'observer des aoutats au microscope, qui sont faciles à reconnaître grâce à ses trois paires de pattes et sa couleur. (17)

2.4.4. Traitement de la trombiculose

Il n'y a pas de molécules à titre préventif pour la trombiculose. Seule l'éviction des lieux permet la prévention.

Concernant le traitement, les molécules utilisées afin d'éradiquer les aoutats sont :

- pour le chien : fipronil et perméthrine
- pour le chat : fipronil (11)

Ces traitements doivent être sous forme spray ou shampooing afin de les appliquer localement. Les pipettes et spot-on n'ont aucune efficacité.

Il est aisé de traiter la trombiculose mais les réinfestations aux aoutats sont fréquentes car les produits contenant les acaricides sont à rémanence courte. Il faut les appliquer régulièrement (à renouveler tous les 15 jours chez le chien, toutes les semaines chez le chat). De plus, il est difficile de traiter localement tout l'animal et d'avoir une action sur la larve. Le traitement des aoutats au stade de nymphe et adultes est compliqué, car ils demeurent dans l'environnement. (11)

2.5. Cheyletiella agent de la cheyletiellose

Les cheyletielles sont des acariens de plus grandes tailles : ils mesurent jusqu'à 500 micromètres (figure 14). Ce sont des ectoparasites spécifiques et permanents du chien, chat, et lapin. La cheyletiellose est une maladie peu fréquente mais très contagieuse. (11)



Figure 14 : *Cheyletiella* sp (38)

Nous distinguons :

- *C. blakei* : parasite du chat
- *C. parasitivorax* : parasite du lapin

- *C. yasguri* : parasite du chien.

2.5.1. Cycle de développement

Les cheyletielles adultes sont situées sur la surface de la peau de l'animal et sont très mobiles. Ils se nourrissent, comme les agents de la gale, de débris épidermiques ou de sébum. La ponte se fait à la base des poils de l'animal et les œufs évoluent en larves au bout d'environ quatre jours. Ces œufs peuvent se trouver dans l'environnement et y rester. En effet, ils sont capables de survivre loin de l'hôte dix jours dans des conditions favorables.

Ces larves se transforment ensuite en nymphes (deux stades : protonymphes et deutonymphes) et deviennent adultes neuf à dix jours après. Le cycle de reproduction dure un mois. (17)

2.5.2. Pathogénicité de la cheyletiellose

2.5.2.1. Transmission et prédispositions

La transmission se fait entre animaux d'une même espèce mais ces acariens sont capables de parasiter un autre animal (chat, chien, ou lapin) et l'humain. Elle se fait de manière directe, par des animaux infestés ou indirectement, par contact avec des objets souillés (laises, outils de toilettage) par le genre *cheyletiella*, ou par les acariens restés dans l'environnement.

Certains animaux sont plus susceptibles de développer la cheyletiellose. Parmi les facteurs favorisants, nous retrouvons les chiens à poils longs (Collie barbu, Bichon havanais, Yorkshire...), et les animaux jeunes et vivants en collectivités. La proximité des animaux augmente le risque de contagion. (8) (39)

2.5.2.2. Signes cliniques

Etant une zoonose, l'humain est une cible pour les cheyletielles et développe des papules, des pustules et des démangeaisons au niveau des membres inférieurs et supérieurs, ainsi qu'au tronc. Ces signes ne sont pas spécifiques, mais doivent faire

soupçonner cette pathologie, principalement si l'individu est en contact avec plusieurs animaux. Cependant, le parasite ne se reproduit pas chez l'humain.

Chez les animaux, les principaux signes cliniques impliquent un prurit et un squamosis. La cheyletiellose entraîne de nombreuses squames (pellicules) de tailles différentes, qui tombent du pelage de l'animal. Elles sont localisées le plus souvent au niveau du dos et cou.

L'intensité du prurit est variable et n'est pas proportionnelle à l'infestation. Les acariens s'accrochent sur la peau de l'animal et provoquent une réaction allergique et par conséquent un prurit important. Ce prurit intense mène parfois à une alopecie qui est généralisée, localisée ou multifocale. Il est à noter qu'un animal infesté par les cheyletielles ne présente pas toujours de symptômes.

Chez le chat, la cheyletiellose se traduit sous la forme d'une dermatite miliaire, reconnaissable par des lésions de type papulo-croûteuses en grain de mil préférentiellement situées autour du cou ou sur le dos. Elle se traduit également sous la forme d'une alopecie extensive féline. (11)

2.5.2.3. Diagnostic

L'anamnèse et les signes cliniques observés chez l'animal et l'humain font partie intégrante du diagnostic.

Les cheyletielles sont appelés « walking dandruff », car il est possible de les observer à l'œil nu sous la forme de petites pellicules de couleur blanche qui se déplacent. Mais, il ne faut pas les confondre avec de simples squames (figure 15).



Figure 15 : Cheyletiellose chez un chiot (40)

Le diagnostic de cheyletiellose est confirmé lorsqu'il est possible d'isoler et d'identifier les cheyletielles à l'examen microscopique. De nombreuses méthodes sont employées : scotch-test, raclages cutanés, brossage. Un examen coproscopique est réalisable et est utile pour l'espèce féline. Les chats souffrant de cheyletiellose ont tendance à se lécher, et ont une toilette quotidienne qui leur permet l'élimination des cheyletielles. C'est pourquoi l'examen coproscopique est intéressant afin d'observer les parasites. (17)

PARTIE 2 :

FAMILLES CHIMIQUES DES

ANTIPARASITAIRES EXTERNES

COMMERCIALISES

Le développement des antiparasitaires n'a cessé d'évoluer ces vingt dernières années. De nouvelles molécules ont été introduites, avec une efficacité plus grande et une moindre toxicité, remplaçant certaines familles chimiques plus anciennes. Les antiparasitaires externes vendus ne comportaient généralement qu'une molécule. Actuellement, ils contiennent des associations afin d'élargir le spectre d'activité lorsque l'animal est victime de plusieurs infestations.

1. ORGANOPHOSPHORES

Cette famille s'est développée au cours des années 70, à la fin de la deuxième guerre mondiale. Elle a remplacé petit à petit les composés organochlorés (le DDT étant reconnu comme la molécule chef de file) qui ont été interdits du fait de leur toxicité trop importante. Les organophosphorés s'imposent rapidement et sont très utilisés notamment dans le domaine de l'agriculture en tant que produits phytosanitaires (41). Leur efficacité est reconnue et leur comportement dans l'environnement est considéré comme moins dangereux (mais non inoffensifs) que les organochlorés. Cependant, d'autres composés ont été introduits, rendant les organophosphorés moins utilisés à présent.

1.1. Structure chimique

Les organophosphorés sont divisés en deux groupes distincts, en fonction de l'atome relié à la double liaison du phosphore (figure 16 et 17).

Nous différencions :

- Les dérivés soufrés, de l'acide thiophosphorique, avec une liaison $P=S$
 - o Exemples : dimpylate, chlorpyrifos, fenitrothion, malathion
- Les dérivés non soufrés, de l'acide phosphorique, avec une liaison $P=O$
 - o Exemples : dichlorvos, métrifonate, tétrachlorvinphos

Les molécules suivantes sont retrouvées en médecine vétérinaire :

- dimpylate (ou diazinon)

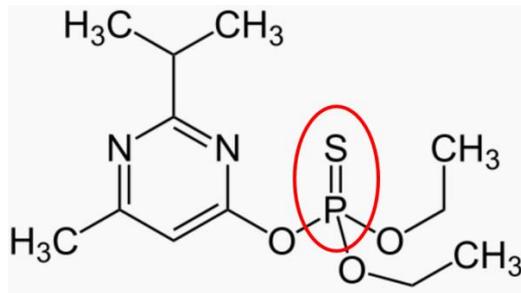


Figure 16 : Structure chimique du dimpylate (42)

- tétrachlorvinphos

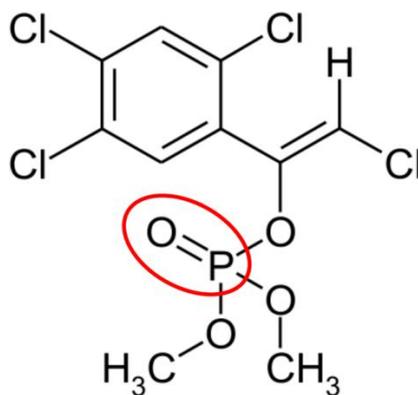


Figure 17 : Structure chimique du tétrachlorvinphos (42)

1.2. Propriétés physico-chimiques

Ces composés très lipophiles ont une affinité au niveau du système nerveux central, foie, reins, et tissu adipeux. Les composés ayant une double liaison P=S, ont un caractère plus lipophile que ceux avec une liaison P=O. (41)

De plus, les composés ayant une liaison P=S possèdent une plus grande stabilité, le soufre étant un atome moins électronégatif que l'oxygène. La liaison P=O rend le phosphore plus électropositif ce qui favorise l'attaque du phosphore par des agents nucléophiles. Les composés P=S sont donc plus stables et moins actifs.

Ils sont très volatiles, par conséquent ils présentent un danger lors d'inhalations.

1.3. Indications

Le dimpylate est le seul organophosphoré utilisé en médecine vétérinaire actuellement. Il est utilisé en tant qu'antiparasitaire externe, ayant une action sur les puces ainsi que les tiques. Il n'agit ni sur les autres acariens, ni sur les insectes volants (19). Les autres molécules sont encore employées en tant que produits phytosanitaires.

1.3.1. Mécanisme d'action et effets indésirables

Les organophosphorés ont pour cible l'enzyme acétylcholinestérase (AChE), qui dégrade l'acétylcholine en choline et acétate. Ils inhibent cette enzyme de manière irréversible et de ce fait, une accumulation de l'acétylcholine a lieu au niveau synaptique.

L'inhibition se fait sur le site OH de la sérine de l'AChE car les organophosphorés ont une structure similaire avec l'acétylcholine. L'affinité entre les organophosphorés et l'AChE est variable selon les organophosphorés. Pour le dimpylate, molécule ayant une liaison P=S, peu active mais stable, il est nécessaire d'avoir une activation métabolique afin d'obtenir une activité anticholinestérase suffisante. La liaison P=S est transformée en P=O.

L'organophosphoré et l'AChE sont attachés ensemble via une liaison covalente et l'ensemble est phosphorylé. Cela permet à l'AChE de ne pas exercer son action sur l'acétylcholine. (43)

L'accumulation d'acétylcholine conduit à des symptômes tels qu'une hypersécrétion des glandes salivaires, des contractions, une faiblesse et des tremblements musculaires, évoluant jusqu'à une paralysie et donc mort des parasites.

L'AChE des parasites a une structure différente de celui des mammifères. C'est pourquoi les organophosphorés agissent spécifiquement sur les parasites. Il n'y a pas de risque pour l'animal.

1.3.2. Spécialités mises sur le marché

D'après un communiqué de presse de l'ANSES (2012), certaines spécialités vétérinaires à base de dympilate et tétrachlorvinphos ont été supprimées à la suite d'une

réévaluation de ces produits. En effet, la balance bénéfique/risque est défavorable, car il existe des risques potentiels chez les utilisateurs, enfants et adultes, dans le cas d'une exposition chronique. Ces composés sont très volatiles et sont absorbés par les voies respiratoires et les voies digestives entraînant divers symptômes comme une fatigue, des céphalées et des vertiges. Le propoxur, famille des carbamates ayant le même mécanisme d'action que les organophosphorés, est également retiré sur le marché pour les mêmes raisons. (44)

Très peu de produits sont commercialisés et uniquement à base de dimpylate. Les organophosphorés étant la famille chimique la plus ancienne, elle tend à disparaître au profit des nouveaux antiparasitaires plus efficaces mis sur le marché.

Tableau 1 : Spécialités à base de dimpylate (19)

Forme pharmaceutique	Molécule	Nom commercial
Colliers	Dimpylate	PREVENCAT® PREVENDOG® Chien et grand chien
Solution pour application cutanée	Dimpylate	DIMPYGAL® pour chien, ovins, bovins, caprins

Le collier à base dimpylate est un collier dédié aux chiens et chats de plus de trois mois. Lors de sa mise en place, une irritation est possible. Si elle apparaît, il suffit de retirer le collier jusqu'à disparition des symptômes. Il permet de prévenir l'infestation des puces et des tiques.

Le dimpylate, principe actif, est libéré pendant plusieurs mois (action pendant 300 jours contre les puces et 200 jours contre les tiques) assurant une bonne rémanence. Il élimine ainsi les puces et les tiques et permet leur prévention. Peu de spécialités sont disponibles. (Tableau 1) (19)

2. PYRETHRINOÏDES DE SYNTHÈSE

Après les organophosphorés, sont apparus les pyréthrinoïdes de synthèse. Ils sont considérés comme une alternative car même si jugés moins polluants que les organophosphorés, ils ont montré des effets toxiques sur les animaux, et une persistance dans l'environnement. (45)

2.1. Historique

Les pyréthrinoïdes de synthèse ont été fabriqués à partir de la pyréthrine, composé naturel présent dans les capitules de fleurs de pyrèthre, *Tanacetum cinerariifolium* (pyrèthre de Dalmatie). Les propriétés de cette fleur sont reconnues depuis plus de 150 ans. La pyréthrine extraite du pyrèthre agit comme un insecticide naturel. Cependant, les pyréthrines présentent de gros inconvénients : ils sont sensibles à la lumière, à l'oxydation et possèdent une demi-vie courte, ce qui rend leur utilisation limitée. C'est pourquoi se sont développés les pyréthrinoïdes, dérivés synthétiques.(46)

Les pyréthrinoïdes de synthèse remplacent les insecticides développés auparavant (organochlorés, organophosphorés et carbamates).

2.2. Classification, structure et propriétés

Le pyrèthre de Dalmatie présente six esters de l'acide chrysanthémique à activité insecticide : pyréthrines I et II, cinérine I et II, et jasmoline I et II. La pyréthrine I étant la plus puissante (45). Ce sont des esters dérivés du noyau cyclopropane carboxylique.

Ils sont classés en deux groupes, en fonction de la présence ou non d'un groupement cyano (C≡N).

- Pyréthrinoïdes de type I : ce sont les premiers à être synthétisés, photolabiles et ne possédant pas le groupement cyano.
 - o La première génération, comprenant : l'alléthrine, bioalléthrine, tétraméthrine.
 - o La deuxième génération : perméthrine (figure 18), phénothrine, composés plus stables et halogénés.

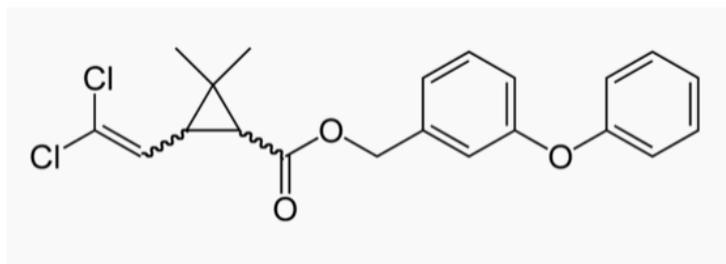


Figure 18 : Structure de la perméthrine (42)

- Pyréthrinoïdes de type II, possédant un groupement cyano.
 - la cyperméthrine, la cyfluthrine, cyhalothrine et deltaméthrine (47)

Concernant leurs propriétés, ce sont des molécules non volatiles, contrairement aux familles précédemment citées. Elles sont aussi très liposolubles, ce qui leur permet d'être soluble dans les solvants organiques. Elles ont une absence de rémanence dans le milieu extérieur, et une toxicité aiguë normalement réduite.

2.3. Indications

Les pyréthrinoïdes de synthèse sont employés en tant qu'antiparasitaire externe ayant une action insecticide et acaricide, sur tous les parasites externes pouvant se retrouver sur le pelage de l'animal.

Les composés commercialisés sous forme de collier, shampooing, spot-on par effet de surface, spray en pompe doseuse/pulvérisateurs. Ils peuvent être associés à d'autres molécules.(19,47)

2.4. Mécanisme d'action et symptômes

Les pyréthrinoïdes de synthèse agissent par simple contact, grâce à leur liposolubilité qui permet le passage vers le système nerveux du parasite ou par ingestion. Il existe deux mécanismes d'action différents, en fonction du groupe auquel appartient la molécule, ce qui a pour conséquence différents symptômes. Néanmoins, le site d'action reste le même : les canaux sodium participant au potentiel d'action. Ils provoquent également une perturbation au niveau des ions calcium et GABA. (46)

Les pyréthrinoïdes de type I modifient la conformation des canaux sodiques à leur ouverture et fermeture dans les membranes neuronales, ce qui conduit à des symptômes de type tremblements (T). Les parasites possèdent un comportement agressif, sont plus sensibles aux stimuli externes et tremblent, ce qui conduit à une prostration.

Les pyréthrinoïdes de type II maintiennent l'ouverture des canaux sodiques plus longtemps, traduisant une dépolarisation importante du potentiel de membrane de repos et un surplus d'ions sodium. Ils entraînent des symptômes de type choréoathétose avec salivation (CS) qui se caractérise par une hypersalivation, un tremblement pouvant évoluer en convulsions. La mort des parasites est plus rapide. (48)

2.5. Spécialités mises sur le marché

Les spécialités disponibles sur le marché sont plus nombreuses que la famille précédente.

Tableau 2 : Spécialités à base de pyréthrinoïdes de synthèse (19)

Forme	Molécule	Nom commercial
Collier	Fluméthrine+Imidaclopride	SERESTO® petits chiens et chats SERESTO ® grands chiens
	Deltaméthrine	SCALIBOR®
Shampooing	Perméthrine	PULVEX ®
Spot-on par effet de surface	Perméthrine+Imidaclopride	ADVANTIX®
	Perméthrine+Dinotéfurane+ pyriproxifène	VECTRA®
	Perméthrine+Indoxacarb	ACTIVIL®tick plus
	Perméthrine+Fipronil	EFFITIX®, FRONTLINE®

	Perméthrine+Pyriproxifène	DUOWIN®
Spray en pompe doseuse/ Pulvérisateurs	Perméthrine	DEFENDOG®
	Perméthrine+Pyriproxifène	DUOWIN® spray

Les pyréthriinoïdes de synthèse sont souvent associés, sous plusieurs formes différentes permettant ainsi un large choix pour traiter les parasites externes. (Tableau 2)

2.6. Espèces sensibles

Ces molécules exercent une action seulement sur les parasites et non sur l'humain ou les mammifères car les canaux de sodium sont moins sensibles. Mais, certains animaux domestiques sont concernés et sont victimes d'intoxications, notamment les chats. (49)

3. NEONICOTINOÏDES

Les néonicotinoïdes sont une famille chimique ayant une grande importance car ils sont très utilisés dans divers domaines : usage vétérinaire, élevage industriel, agriculture. Ils sont apparus vers la fin des années 80. De nombreux insectes ont développé une résistance aux familles précédemment étudiées. (50)

Parmi les molécules présentes dans cette famille, nous pouvons citer l'imidaclopride (figure 19) (premier mis sur le marché), nitenpyram (figure 20), acétamipride, le thiaclopride, et dinotéfurane. Ils ont pour cible les récepteurs de nicotiques post-synaptiques. (51)

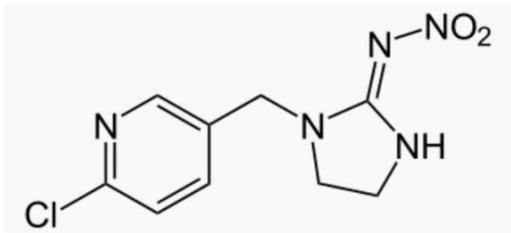


Figure 19 : Structure de l'imidaclopride (42)

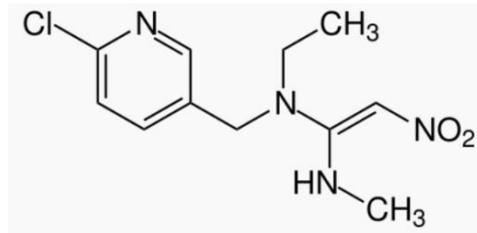


Figure 20 : Structure du nitenpyram (42)

3.1. Indications

En médecine vétérinaire, les néonicotinoïdes ont une AMM pour leur action insecticide. Ils exercent uniquement une action contre les puces. Ces antiparasitaires sont commercialisés sous plusieurs formes, à base d'imidaclopride, de nitenpyram ou de dinotéfurane (47).

3.2. Mécanisme d'action

Ces molécules ont une structure similaire à la nicotine (figure 21) et ont pour objectif de se fixer aux récepteurs nicotiques post-synaptique de l'acétylcholine du système nerveux central de la puce (19). Ce sont des agonistes compétitifs avec l'acétylcholine. Ils prennent la place de l'acétylcholine sur les récepteurs et empêche la conduction nerveuse. Ils ne sont pas sensibles à l'AchE.

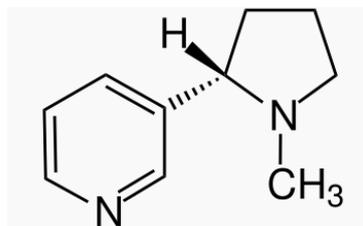


Figure 21 : Structure de la nicotine (42)

Il n'y a pas d'effet sur les vertébrés car les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine sont moins nombreux et différents de ceux des insectes. C'est pourquoi la toxicité est moindre (50).

3.3. Spécialités mises sur le marché

En officine, des colliers parasitaires sont vendus à base d'imidaclopride, associé à la fluméthrine. Comme l'imidaclopride n'exerce qu'une action sur les puces, celui-ci couplé à la fluméthrine a pour but d'élargir le spectre anti-parasitaire, permettant ainsi une action également sur les tiques.

Des comprimés à base de nitempyram sont disponibles (tableau 3). Cette molécule est particulièrement bien absorbée (90%) et sa concentration maximale est atteinte au bout de deux heures chez le chien et chat à jeûn. La molécule est ensuite éliminée par les urines en très peu de temps. En effet, sa demi-vie est de quatre heures chez le chien et huit heures chez le chat. Son action sur les puces est exercée au bout d'une trentaine de minutes après ingestion (19).

Une dernière forme galénique est disponible : il s'agit des spot-on à effet de surface. Ce sont des petites pipettes composées de néonicotinoïdes et de quelques excipients comme l'alcool benzylique ou le butylhydroxytoluène, qui sont appliqués généralement derrière les omoplates de l'animal afin d'éviter le risque d'ingestion.

Tout comme les pyréthrinoïdes de synthèse, nous y retrouvons diverses formes galéniques (tableau 3).

Tableau 3 : Spécialités à base de néonicotinoïdes (19)

Forme	Molécule	Nom commercial	Posologie
Collier	Imidacloprid e+ Fluméthrine	SERESTO®	1 collier par animal
Comprimés	Nitempyram	CAPSTAR®	Chats et petits chiens de 1 à 11kg : - 1 comprimé de 11,4mg Chien de 11,1 à 57kg : - 1 comprimé de 57mg Chien >57kg : - 2 comprimés de 57mg

Spot-on par effet de surface	Imidaclopride	ADVANTAGE® chat et lapin	Chez les chats et lapins : - <4kg : 1 pipette de 0.4 mL Advantage 40 - >4kg : 1 pipette de 0.4 mL Advantage 80
	Imidaclopride + perméthrine	ADVANTIX®	Chiens : 10mg d'imidaclopride et 50mg de perméthrine/kg - 1,5 à 4kg : 1 pipette Advantix® très petit chien (0,4mL) - > 4 à 10kg : 1 pipette Advantix® petit chien (1mL) - >10 à 25kg : 1 pipette Advantix chien moyen (2,5mL) - >25 à 40kg : 1 pipette Advantix® grand chien (4mL)
	Dinotéfurane + perméthrine + pyriproxifène	VECTRA®	Chiens : dose minimale recommandée : 0,12mL/kg - 1,5 à 4kg : 1 applicateur jaune de 0,8mL (en 1 point) - 4 à 10kg : 1 applicateur vert de 1,6mL (en 2 points) - 10 à 25kg : 1 applicateur bleu de 3,6mL (en 3 points) - 25 à 40kg : 1 applicateur violet de 4,7mL (en 3 points) - >40kg : 1 applicateur rouge de 8mL (en 4 points)
	Dinotéfurane + pyriproxifène	VECTRA® pour chat	Dose minimale recommandée : - 42,3mg dinotéfurane et 4,23mg/kg pyriproxifène

4. PHENYLPYRAZOLES

Cette famille chimique ne compte pas beaucoup de représentants en médecine animale : seul le fipronil et le pyriprole y sont présents (figure 22 et 23). Les autres composés possèdent des effets herbicides et sont employés en tant que produits phytosanitaires. Ils sont, comme les néonicotinoïdes, une alternative aux insecticides plus anciens.

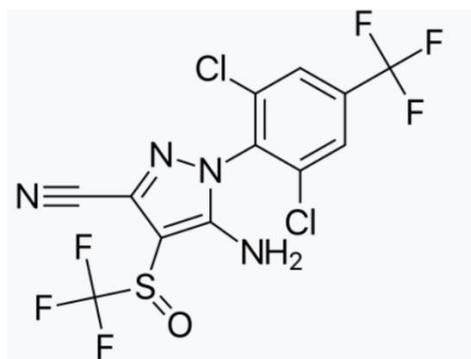


Figure 22 : Structure chimique du fipronil (42)

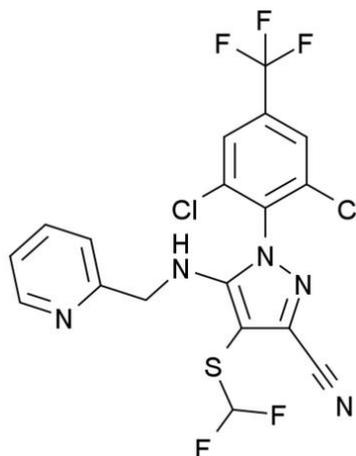


Figure 23 : Structure chimique du pyriprole (42)

Le fipronil (figure 22) est considéré comme chef de file, du aux nombreuses spécialités mises sur le marché. Cette molécule a été créée par la société française Rhône-Poulenc en 1987 et a été commercialisée en 1993. (50)

4.1. Indications et propriétés

Les phénylpyrazolés sont employés en tant qu'antiparasitaire externe exerçant une action acaricide et insecticide, principalement sur les tiques et les puces adultes.

Ce sont des molécules lipophiles, se retrouvant comme la majorité des autres antiparasitaires dans les tissus riches en graisses.

Le fipronil est métabolisé en fipronil sulfone (métabolite majoritaire) et fipronil désulfinyl. Le fipronil sulfone possède une forte sélectivité pour les canaux chlorures des invertébrés ce qui permet une activité plus forte contre les parasites. (50)

4.2. Mécanisme d'action

Ils ont pour cible les récepteurs GABA, qui permettent l'ouverture des canaux de chlorure provoquant une inhibition du système nerveux central, assurant un équilibre avec l'acétylcholine. Les phénylpyrazolés sont considérés comme antagonistes des récepteurs GABA, et inhibent le passage des ions chlorures à travers la membrane cellulaire. L'inhibition ne se fait plus et entraîne une hyperexcitation des cellules nerveuses au niveau du système nerveux central. Les parasites convulsent dû à l'hyperactivité et meurent. (52)

4.3. Spécialités mises sur le marché

Des spot-on à action systémique, par effet de surface, ainsi que des sprays en pompe doseuses ou pulvérisateurs sont commercialisés en officine.

Après application sur la peau du chien, les spot-on à action systémique à base de pyriprole sont absorbés et sont diffusés par voie générale (tableau 4).

Les spot-on par effet de surface à *contrario* n'ont qu'une action locale.

La forme spray en pompe doseuse ou pulvérisateurs possède une action sur les tiques et les puces et comporte également l'AMM contre les poux broyeurs. Il suffit de pulvériser le produit sur la peau et sur le pelage de l'animal, à une distance d'environ de 20 centimètres. Il est conseillé de masser le pelage afin que le produit pénètre bien la peau. (19)

Tableau 4 : Spécialités à base de phénylpyrazolés (19)

Forme	Molécule	Nom commercial	Posologie
Spot-on à action systémique	Pyriprole	PRAC-TIC®	- 2 à 4,5kg : 1 pipette de 0,45mL - 4,5 à 11kg : 1 pipette de 1,1mL - 11 à 22kg : 1 pipette de 2,2mL
Spot-on par effet de surface	Fipronil	EFFIPRO® Spot-on ELIMINALL	Exemple pour EFFIPRO® : - 10 à 20kg : 1 pipette pour chiens moyens

		FIPROSPOT® FLEVOX® FRONTLINE® STRECTIS®	- 20 à 40kg : 1 pipette pour grands chiens - >60kg : 2 pipettes pour grands chiens
	Fipronil+ perméthrine	FRONTLINE® Tri-Act	Chiens : - 2 à 5kg : 1 pipette de 0.5mL - 5 à 10kg : 1 pipette de 1mL - 10 à 20kg : 1 pipette de 2mL - 20 à 40kg : 1 pipette de 4mL - 40 à 60kg : 1 pipette de 6mL
	Fipronil+ S-méthoprène	FRONTLINE® Combo pour chiens, chats, et furets	Chiens : - 2 à 10kg : 1 pipette de 0.67mL - 10 à 20kg : 1 pipette de 1.34mL - 20 à 40kg : 1 pipette de 2.68mL - >40kg : 1 pipette de 4.02mL Chats et furets : 1 pipette de 0.5mL
Spray en pompe doseuse/pulvérisateurs	Fipronil	EFFIPRO® ELIMINALL® FLEVOX® FRONTLINE®	Chiens et chats : 3 à 6mL/kg selon la longueur des poils Exemple : un flacon de 100mL, permet de traiter 4 à 8 fois un chat de 4kg ou 3 fois un chien de 10kg. Nombre de pulvérisations par kg : 6 à 12.

Le FRONTLINE® est considéré comme un produit phare dans la médecine animale car il fait parti des antiparasitaires externes les plus vendus sur le marché. Il est présent dans de nombreuses officines et se décline sous plusieurs formes (tableau 4). D'autres produits ont vu le jour par la suite : FRONTLINE® Combo et FRONTLINE® Tri-act. Ils contiennent un autre principe actif en plus, qui permet, soit d'agir sur les autres stades de la puce (FRONTLINE® Combo), soit d'exercer une activité antiparasitaire plus large en ciblant également les phlébotomes (FRONTLINE® Tri-act). (19)

5. FORMAMIDINES

Les formamidines sont une petite famille comportant l'amitraz, premier composé créé en 1971 et commercialisé sur le marché en 1981, et le chlormediforme. Celui-ci a été retiré du marché en raison de son potentiel risque cancérigène. (53)(54)

5.1. Structure, propriétés et indications de l'amitraz

L'amitraz (figure 24) est utilisé pour traiter les poux et les tiques, comme la majorité des antiparasitaires externes présents sur le marché. Toutefois, il possède une particularité : il exerce une action sur *Demodex canis*, responsable de la démodécie canine.

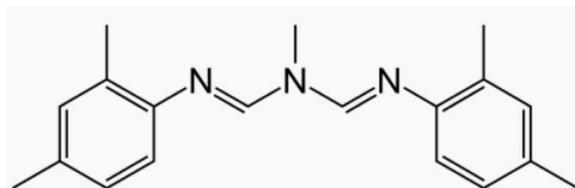


Figure 24 : Structure chimique de l'amitraz (42)

La toxicité de l'amitraz a été évaluée par plusieurs organismes, par voie orale, cutanée et par inhalation, sur plusieurs animaux, dont le chien. Sa dose létale 50 (DL50), dose nécessaire permettant le décès de 50% de la population étudiée, est de 100mg/kg.

L'amitraz est relativement bien absorbé, métabolisé et excrété dans les urines des animaux. Ses principaux métabolites sont le N'-[2,4-diméthylphényl]-N-méthylformamidine (BTS-27271), 2,4-diméthylformanilide (BTS-27919). Le BTS-27271 exerce une action acaricide beaucoup plus importante que l'amitraz et est plus toxique pour les mammifères. (53)

5.2. Mécanisme d'action et effets indésirables

Cette famille a pour cible les récepteurs octopaminergiques chez les invertébrés. Ils jouent un rôle agoniste de l'octopamine par fixation sur ces récepteurs, qui sont semblables au système adrénergique/noradrénergique chez les vertébrés. Les

récepteurs octopaminergiques sont l'équivalent des récepteurs alpha 2 adrénergiques. En se fixant sur ces récepteurs, une sur-stimulation a lieu, entraînant des tremblements et des convulsions.

Les formamidines, dont l'amitraz, ont aussi un rôle sur le système nerveux périphérique, passent la barrière hémato-encéphalique, pouvant entraîner une toxicité importante au niveau du système nerveux central. Les symptômes provoqués sont une incoordination des mouvements, une sédation centrale, une réactivité excessive face aux stimuli externes etc.

Le mécanisme d'action repose majoritairement sur les récepteurs octopaminergiques mais les formamidines ont aussi une action sur l'inhibition de l'AMPc (adénosine monophosphate cyclique). Cette dernière a un rôle sur la libération d'insuline. Les formamidines provoquent une hyperglycémie et la suppression de la reproduction chez les parasites. (53)

5.3. Intoxications

Des cas d'intoxications surviennent chez les animaux, liés souvent à un mésusage. En respectant bien la posologie, il n'y a aucun risque. Chez le chien, les signes cliniques typiques sont une sédation, une hypothermie et un prurit. D'autres symptômes peuvent survenir mais sont moins caractéristiques : une bradycardie, une hypotension, une ataxie....

L'antidote face à ces symptômes est l'administration d'antagonistes alpha 2 adrénergiques tel la yohimbine ou atipamezole. (55)

5.4. Spécialités mises sur le marché

Actuellement, il existe seulement deux spécialités à base d'amitraz, sous la forme d'un spot-on à effet de surface (CERTIFECT®), et en solution externe (ECTODEX®). Ces deux spécialités ne sont destinées qu'aux chiens (tableau 5).

Le premier est composé de trois molécules : l'amitraz est associé au fipronil et méthoprène, dans le but d'obtenir une action synergique et de traiter le plus possible de parasites externes. Cependant, dans le résumé des caractéristiques du produit, il ne

dispose pas d'AMM pour traiter *D.canis*, alors que plusieurs études ont démontré son efficacité.(56)

Ce spot-on traite les tiques et les puces et agit en prévention contre de potentielles infestations pendant cinq semaines. Ils ciblent aussi les poux broyeur. Grâce au méthoprène, le CERTIFECT® empêche la multiplication des puces en inhibant le développement des œufs, empêchant ainsi la reproduction.

La solution externe ECTODEX® est seulement composée d'amitraz, avec comme seule indication le traitement de *D.canis*. Il s'agit d'une solution à diluer.

D'autres spécialités ont été retirées du marché suite à un manque d'informations concernant le dossier qualité permettant l'AMM et une teneur en amitraz non conforme. (38)

Tableau 5 : Spécialités à base de formamidines (19)

Forme	Molécule	Nom commercial	Posologie
Spot-on par effet de surface	Amitraz+Fipronil +Methoprène	CERTIFECT®	<ul style="list-style-type: none"> - 2 à 10kg : 1 pipette de 1.07mL - 10 à 20kg : 1 pipette de 2.14mL - 20 à 40kg : 1 pipette de 4.28mL - 40 à 60kg : 1 pipette de 6.42mL - >60kg : utiliser une association appropriée de 2 pipettes
Solution externe	Amitraz	ECTODEX®	Imprégner la totalité du pelage avec la solution. Ne pas rincer. Répéter le traitement tous les 5-7jours jusqu'à disparition de Demodex.

Les formamidines sont contre-indiqués chez le chat, les chiennes en gestation et en lactation. (19)

6. SPINOSYNES

6.1. Origine

Les spinosynes sont une famille particulière qui diffère des autres familles chimiques par leur origine. Ce sont des molécules dérivées de la fermentation d'une bactérie actinomycète, *Saccharopolyspora spinosa*, bactérie présente naturellement dans le sol. Elles ont été découvertes en 1982 dans les Caraïbes.

Plus de 25 spinosynes ont été découvertes et isolées chez *S. spinosa*. Deux spinosynes sont retrouvés majoritairement : la spinosyne A, premier composé le plus abondant et la spinosyne D (appelé 6-méthyl-spinosyne A). Le spinosad, molécule utilisée en tant qu'antiparasitaire externe, est un mélange de la spinosyne A et D. (47)

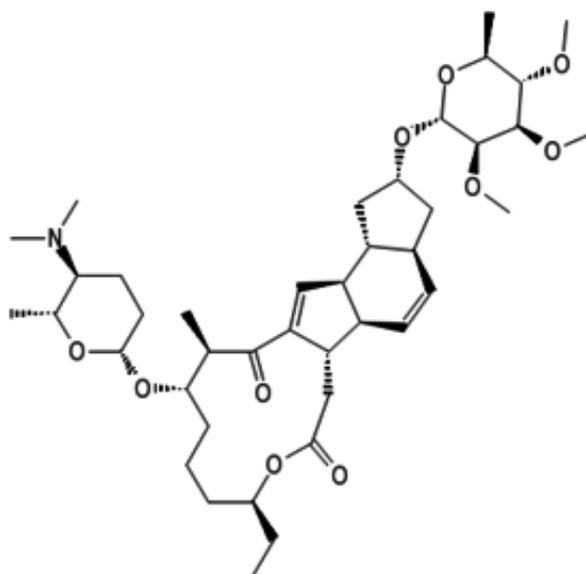


Figure 25 : Structure du spinosad (42)

Leur structure générale comporte un noyau tétracyclique associé à deux saccharides : le forosamine, et le 2,3,4, tri O-méthyl rhamnose (figure 24) (57).

6.2. Indications et propriétés

Le spinosad est utilisé en tant qu'antiparasitaire externe ayant une action seulement insecticide contre les puces.

Il est relativement bien absorbé par voie orale chez le chien (biodisponibilité de 70%), et le chat (100%), c'est pourquoi nous le trouvons sous la forme de comprimés en pharmacie.

Il est conseillé d'administrer les comprimés aux animaux lors d'un repas, car leur biodisponibilité est meilleure qu'à jeun. L'élimination est principalement biliaire et fécale et faible dans les urines, sous la forme de métabolites. Il est également éliminé dans le lait et le colostrum lorsque l'administration de spinosad est administré chez les femelles allaitantes. Ces métabolites sont sous la forme de spinosynes déméthylées. Son élimination est lente, avec une demi-vie oscillante entre cinq et sept jours.(19)

6.3. Mécanisme d'action

Il interagit avec les récepteurs nicotiques et gabaergiques. En effet, le spinosad active les récepteurs nicotiques et a une action antagoniste envers les récepteurs gabaergiques, bloquant les canaux chlorures. Son second rôle au niveau du système gabaergique potentialise son action insecticide. Le système nerveux des insectes est touché, provoque une surstimulation des neurones et perturbe l'activité neuronale. Les insectes subissent des contractions musculaires involontaires, tremblements, paralysie conduisant au décès. (58)

6.4. Intoxications

Le spinosad est bien toléré par les chiens et chats lors de posologies usuelles. En cas de surdosage, nous constatons un symptôme caractéristique qui est un vomissement survenant le jour même ou le lendemain. Il n'existe, à ce jour, aucun antidote face au spinosad, mais seulement des traitements symptomatiques. Des diarrhées ainsi que des essoufflements à l'effort peuvent survenir en association avec les vomissements.(19,47)

6.5. Spécialités mises sur le marché

La seule spécialité commercialisée dans les officines est le Confortis® en comprimés, pour les chiens et chats (tableau 6). Il est utilisé en traitement mais aussi en prévention contre les puces, pour une durée de quatre semaines après une seule administration.

L'effet insecticide commence au bout de 30 min, et l'intégralité des puces est éliminé au bout de 4 heures pour les chiens et 24 heures pour les chats. (19)

Tableau 6: Spécialités à base de spinosad (19)

Forme	Molécule	Nom commercial	Posologie
Comprimés	Spinosad	COMFORTIS® Chats et chiens 140mg, 180mg, 270mg, 425mg 665mg, 1040mg, 1620mg pour chiens	Chiens : 45 à 79mg/kg <ul style="list-style-type: none"> - 2,1 à 3kg : 1 comprimé de 140mg - 3,1 à 3,8kg : 1 comprimé de 180mg - 3,9 à 6kg : 1 comprimé de 270mg - 6,1 à 9,4kg : 1 comprimé de 425mg - 9,5 à 14,7 : 1 comprimé de 665mg - 14,8 à 23,1kg : 1 comprimé de 1040mg - 23,2 à 36kg : 1 comprimé de 1620mg - 36,1 à 50,7kg : 1 comprimé 665mg +1 à 1620mg - 50,8 à 72kg : 2 comprimés à 1620mg Chats : 50 à 75mg/kg <ul style="list-style-type: none"> - 1,9 à 2,8kg : 1 comprimé à 140mg - 2,9 à 3,6kg : 1 comprimé à 180mg - 3,7 à 5,4kg : 1 comprimé à 270mg - 5,5 à 8,5kg : 1 comprimé de 425mg

7. OXADIAZINES

Les oxadiazines sont des molécules dérivées de pyrazolines (C₃H₅N₂). Ils comprennent deux composés : l'indoxacarbe et la métaflumizone. L'indoxacarbe, premier composé des oxadiazines, a été créé en insérant un atome d'oxygène à la pyrazoline (figure 26 et 27).

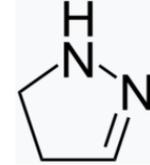
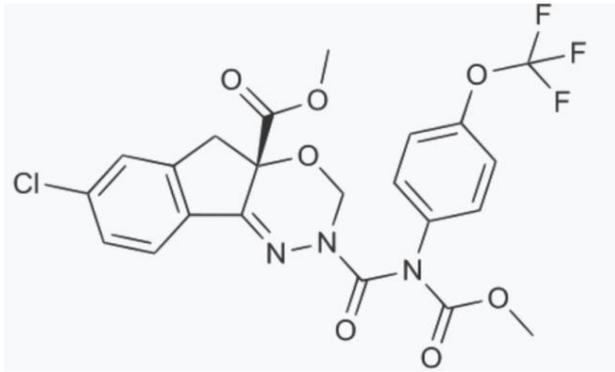


Figure 26 : Structure chimique de l'indoxacarbe (42) Figure 27 : Structure d'une pyrazoline (42)

En apportant ces modifications, l'indoxacarbe créé présente une action plus spécifique contre les insectes, exerçant un pouvoir insecticide important et minimisant ses effets contre les organismes non ciblés. Il possède un carbone asymétrique et donc deux stéréoisomères R et S, le stéréoisomère étant beaucoup plus efficace que le R.

Toutefois, l'indoxacarbe est considéré comme une prodrogue et a besoin d'être activé afin d'exercer pleinement son action. Il s'active par une amidase ou estérase présente chez les insectes, qui enlève le groupe carbométhoxy de l'azote de l'amide, pour former un composé plus réactif, le N-Decarbométhoxylated JW062 (DCJW). Il est ensuite éliminé majoritairement dans les selles. (59)

Par conséquent, cela permet une toxicité réduite aux animaux et une alternative face aux insectes ayant développé une résistance à d'autres familles chimiques. Le spinosad comporte peu de risque pour l'environnement également. Il est indiqué comme traitement et en prévention contre les puces chez le chien et le chat et est présenté sous la forme de spot-on.

Le métaflumizone, second composé de cette famille, est également utilisé comme insecticide. Il a été commercialisé sous le nom de ProMeris® et ProMeris Duo® (métaflumizone associé à l'amitraz) sous la forme de spot-on, par le laboratoire Pzifer. Il n'est cependant plus sur le marché depuis 2015 à cause d'effets indésirables fréquents reportés. (60)

7.1. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des oxadiazines a été découvert dans les années 1970. Il s'agit d'une famille ayant un mode d'action bien spécifique et sont surnommés « les bloqueurs de canaux sodiques » (61). Comme les pyréthriinoïdes de synthèse, ils agissent au niveau des canaux sodiques voltage-dépendant, mais d'une manière différente. Ils n'exercent aucune action en situation de repolarisation, mais bloquent irréversiblement les canaux sodiques lorsque le potentiel d'action est dépolarisé.

Suite au blocage des canaux sodiques, les insectes présentent des difficultés à se déplacer, des tremblements, des convulsions une dénutrition et meurent.

7.2. Toxicité de l'indoxacarbe

Les chats et chiens ont une très bonne tolérance vis-à-vis de l'indoxacarbe et peu d'effets indésirables sont reportés. Une légère toxicité apparaît si l'animal tente à se lécher après application du produit : une hypersalivation survient, mais cesse après quelques minutes. Des démangeaisons et un érythème sont aussi possibles au point d'injection.

Exceptionnellement, des symptômes tels qu'une incoordination, des tremblements ainsi que quelques troubles digestifs de type diarrhées sont notés. (62)

7.3. Spécialités mises sur le marché

Les spécialités vendues sont des spot-on par effet de surface (tableau 7). Activyl® est composé uniquement de l'indoxacarbe. Il est destiné aux chats. Il assure le traitement et la prévention des puces. Les puces sont ainsi éliminées au bout de 48 heures maximum.

Tableau 7 : Spécialités à base d'oxadiazines (19)

Forme	Molécule	Nom commercial	Posologie
Spot-on par effet de	Indoxacarb	ACTIVYL® pour chats petite et grande taille	Chats : 0,129mL/kg (=25mg/kg d'indoxacarbe) - Jusqu'à 4kg : 1 pipette chat petite taille

surface			- >4kg : 1 pipette chat grande taille
	Indoxacarb + Perméthrine	ACTIVYL® tick plus pour chiens petite, moyenne, grande taille	Chiens : 0,1 mL/kg (= 15mg/kg d'indoxacarbe et 48mg/kg de perméthrine) - De 5,1 à 10kg : 1 pipette pour chiens de petite taille (1mL) - 10,1 à 20kg : 1 pipette pour chiens de moyenne taille (2mL) - 20,1 à 40kg : 1 pipette pour chiens de grande taille (4mL)

Activyl® tick plus est une combinaison d'indoxacarbe et de perméthrine, destinée aux chiens et présentant un effet insecticide et acaricide, traitant à la fois les puces et les tiques. Une fois administré, il est possible de trouver jusqu'à quatre semaines de l'indoxacarbe au niveau du pelage de l'animal. (19)

8. ISOXAZOLINES

Il y a un peu moins de dix ans de cela, a été découverte la classe des isoxazolines, comprenant le sarolaner, lotilaner, fluralaner et afoxolaner.

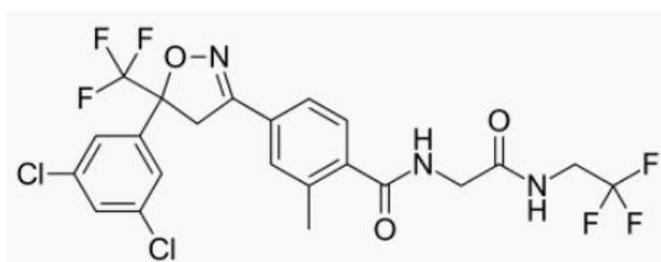


Figure 28 : Structure du fluralaner (42)

Les composés existants sont caractérisés par un groupement isoxazoline (cycle comprenant cinq atomes dont un atome d'oxygène et un atome d'azote) relié à un

groupement phényl fluoré. L'afoxolaner et le fluralaner (figure 28) sont deux molécules découvertes dans l'agrochimie, utilisés auparavant en tant que pesticides.

8.1. Indications et propriétés

Ils sont employés en médecine vétérinaire en tant qu'antiparasitaire externe ayant une action insecticide et acaricide envers les puces et les tiques. Ils sont vendus sous la forme de comprimés ou sous forme de spot-on à action systémique. Bien utilisés, ils provoquent très peu d'effets indésirables. (19,47)

8.1.1. Afoxolaner

L'afoxolaner est commercialisé en comprimé seul (Nexgard®) ou en association avec la milbémycine oxime (Nexgard Spectra®) et destinés aux chiens. Ce dernier permet une action antiparasitaire plus large, car possède une action antihelminthique en plus d'être acaricide et insecticide.

La biodisponibilité de cette molécule est bonne, avoisinant les 75%. De plus, sa concentration sanguine maximale est atteinte en deux à quatre heures, et la demi-vie est d'environ deux semaines. Cette concentration et la demi-vie peuvent varier en fonction des races de chiens. L'afoxolaner est ensuite éliminé principalement par voie biliaire. Les puces sont tuées en 8 heures et les tiques en 12 heures. Une fois le comprimé administré, son effet insecticide couvre cinq semaines et l'effet acaricide pendant quatre semaines.

En plus de son action envers les puces et tiques, l'afoxolaner possède l'AMM pour traiter la démodécie canine et la gale sarcoptique. (63)

8.1.2. Fluralaner

Nous retrouvons le fluralaner sous la forme de spot-on à action systémique (Bravecto® Spot-on) pour les chiens et chats et également en comprimés à croquer pour les chiens (Bravecto®). Il existe, tout comme l'afoxolaner, un produit associant le fluralaner avec une autre molécule (moxidectine) permettant une action antihelminthique : il s'agit du Bravecto® plus.

Les comprimés sont rapidement absorbés et la concentration sanguine maximale est atteinte en une journée. Le fluralaner se dirige préférentiellement vers les tissus adipeux, foie, reins et muscles. Sa demi-vie est de 21 jours. Il est préférable d'administrer Bravecto® avec de la nourriture, car celle-ci favorise son absorption. Le produit est ensuite éliminé dans les fécès. Comme l'afoxolaner, le fluralaner présente une forte variation en fonction des races au niveau de la concentration et demi-vie. (19)

En spot-on, le fluralaner atteint sa concentration maximale entre le 3^{ème} et le 21^{ème} jour après administration. La dose minimale recommandée pour les chiens est de 25mg/kg et les chats 40mg/kg.

Ces deux formes permettent la mort des parasites rapidement (8 heures pour les puces et 12 heures pour les tiques), et assurent jusqu'à 12 semaines de protection, soit environ 3 mois.

8.1.3. Lotilaner

Le lotilaner a tout d'abord été commercialisé sous le nom de Credelio® par le laboratoire Elanco, comprimés destinés pour les chiens. Un an après, a été commercialisé le même composé pour les chats. Il s'agit de la première isoxazoline par voie orale destinée pour ces animaux. Cette molécule est bien absorbée par les animaux. Chez les chiens, la concentration sanguine maximale est atteinte en moins de deux heures et présente une demi-vie d'environ 30 jours. La prise de nourriture en même temps que le comprimé permet l'augmentation de la biodisponibilité et réduit la variabilité interindividuelle. Il est principalement éliminé par voie biliaire.

Credelio® présente une activité insecticide et acaricide pendant un mois et agit sur les puces au bout de 8 heures et 18 heures sur les tiques. (64)

8.1.4. Sarolaner

Le sarolaner se distingue des autres isoxazolines précédemment étudiées par une activité antiparasitaire supérieure. Il est commercialisé sous la forme de comprimé (Simparica®) pour les chiens, et en spot-on (Stronghold® plus) destiné aux chats (sarolaner associé à la sélamectine).

Un atome de fluor est rajouté en position 4 au groupement 3,5-dichlorophényl, ce qui permet un effet acaricide plus important. De plus, le sarolaner possède une terminaison méthylsulfonyléthanone, n'existant pas sur les autres molécules, ce qui permet d'augmenter la polarité de la molécule et ainsi optimiser les propriétés pharmacocinétiques.

La molécule est commercialisée sous la forme d'énantiomère S comme le lotilaner, l'énantiomère R ne possédant aucune activité antiparasitaire.(65)

Simparica® et Stronghold® plus ont une action insecticide et acaricide persistant jusqu'à cinq semaines. Simparica® traite également la gale sarcoptique, la démodécie canine et la gale des oreilles pour les chiens.

8.2. Mécanisme d'action

Ces molécules ont pour mécanisme d'action d'inhiber les canaux chlorures ligands-dépendants du GABA et glutamate des parasites. En inhibant ces canaux, cela entraîne le blocage de la libération des neurotransmetteurs GABA et glutamate, essentiels au bon fonctionnement du système nerveux central. Il s'en suit une mort des parasites.

8.3. Toxicité

Peu d'effets indésirables ont été reportés face à l'administration des isoxazolines dans des conditions normales d'utilisation.

La forme spot-on entraîne une possible réaction cutanée au site d'application, ainsi que des démangeaisons qui disparaissent au bout de quelques minutes. Une alopecie peut également survenir.

Concernant le Bravecto® en comprimés pour les chiens, il peut donner des troubles digestifs tels que des diarrhées et des vomissements. Un manque d'appétit apparaît après l'administration du comprimé. Cependant, la fréquence de ces effets indésirables reste faible. (19)

8.4. Spécialités mises sur le marché

Les spécialités à base d'isoxazolines sont disponibles sous la forme de spot-on à action systémique et comprimés (tableau 8).

Tableau 8 : Spécialités à base d'isoxazolines (19)

Forme	Molécule	Nom commercial	Posologie
Spot-on à action systémique	Fluralaner	BRAVECTO® Spot-on chat	Chats : <ul style="list-style-type: none"> - 1,5 à 2,8kg : 1 applicateur chat petite taille - 2,8 à 6,25kg : 1 applicateur chat moyenne taille - 6,25 à 12,5kg : 1 applicateur chat grande taille - >12,5kg : association de 2 applicateurs qui se rapproche le plus du poids corporel.
	Sarolaner	STRONGHOLD® PLUS	Chats : <ul style="list-style-type: none"> - <2.5mg : 1 pipette 15mg/2.5mg - 2.5 à 5kg : 1 pipette à 30mg/5mg - 5 à 10kg : 1 pipette à 60mg/10mg
Comprimés	Afoxolaner	NEXGARD®	Chiens : une dose de 2.7-6,9mg par kg. <ul style="list-style-type: none"> - 2 à 4kg : 1 comprimé à 11mg - >4 à 10kg : 1 comprimé à 28mg - >10 à 25kg : 1 comprimé à 68mg - > 25 à 50kg : 1 comprimé à 136mg - > 50kg : utiliser une association appropriée de comprimé de différent ou même dosage. Ne pas diviser les comprimés.
	Lotilaner	CREDELIO®	Chiens : une dose de 20 à 43mg par kg. <ul style="list-style-type: none"> - 1,3 à 2,5kg : 1 comprimé 56mg - 2,5 à 5,5kg : 1 comprimé de 112mg - 2,5 à 11kg : 1 comprimé de 225mg - 11 à 22kg : 1 comprimé de 450mg - 22 à 45kg : 1 comprimé de 900mg - >45kg : utiliser une association appropriée de comprimés Chats : <ul style="list-style-type: none"> - 0,5 à 2kg : 1 comprimé à 12mg - 2 à 8kg : 1 comprimé à 48mg

	Sarolaner	SIMPARICA®	Chiens : 2 à 4mg/kg <ul style="list-style-type: none"> - 1,3 à 2,5kg : 1 comprimé de 5mg - 2,5 à 5kg : 1 comprimé à 10 mg - 5 à 10kg : 1 comprimé à 20mg - 10 à 20kg : 1 comprimé à 40mg - 20 à 40kg : 1 comprimé à 80mg - 40 à 60kg : 1 comprimé à 120mg - >60kg : utiliser une association appropriée de comprimés
--	-----------	------------	---

9. REGULATEURS DE CROISSANCE DES INSECTES

En dehors des antiparasitaires externes « classiques », qui exercent une action insecticide et acaricide, sont vendus des régulateurs de croissance des insectes, ciblant le plus souvent les puces. Ils sont commercialisés sous différentes formes, associés ou non aux molécules précédemment étudiées. Ils empêchent la multiplication des puces, parasite le plus fréquemment rencontré sur le pelage des chiens et chats. Il existe deux types de régulateurs de croissance : les inhibiteurs de la synthèse de la chitine, et les analogues des hormones juvéniles.

9.1. Inhibiteur de la synthèse de la chitine

Les inhibiteurs de la synthèse de la chitine se sont développés au cours des années 1970 aux Etats-Unis. Ils appartiennent à la famille chimique des benzoylurées. Le diflubenzuron est le premier composé synthétisé dans le but de lutter contre les mouches du bétail, insectes très nuisibles. D'autres composés ont été créés dans le but d'éliminer les parasites rencontrés dans l'agriculture et enfin, dans le domaine vétérinaire. A ce jour, sept molécules sont disponibles, seul le lufénuron est utilisé en usage vétérinaire en France. (66)

9.1.1. Lufénuron

Le lufénuron (figure 29) est découvert au milieu des années 1980 et commercialisé en 1990 sous le nom de Program® (Elanco) en tant que produit pour contrôler la multiplication des puces. Il est également utilisé en tant que pesticide sous le nom de Match® par la société Syngenta. Il est vendu sous la forme de suspension buvable ou injectable et comprimés. (19)

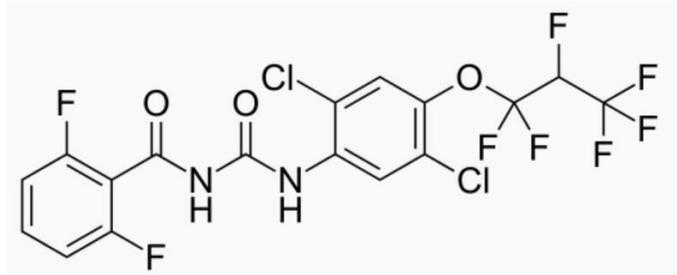


Figure 29 : Structure chimique du lufénuron (42)

9.1.1.1. Action

Une fois administré, le lufénuron se retrouve dans l'organisme de l'animal. Les puces aperçues sur le pelage sont des puces adultes cherchant à se nourrir afin de se reproduire. En piquant l'animal, la puce ingère la substance contenue dans le sang puis la transmet dans ses œufs. Les larves se nourrissent d'excréments des puces et le lufénuron est ainsi ingéré. Il empêche alors le développement des larves et le développement de successeurs viables. Ils n'ont pas d'effet sur les puces adultes.

9.1.1.2. Pharmacocinétique

Pour les chiens, le lufénuron est disponible en comprimés, à raison de 10mg/kg. La biodisponibilité est relativement bonne (environ 70%). Après ingestion, si possible pendant un repas, 40% de la substance est absorbée au bout de 6 heures. Le lufénuron est très liposoluble et se stocke dans les tissus adipeux. Sa demi-vie varie entre 15 et 50 jours. Il est par la suite éliminé sous forme inchangée dans les fèces. (19)

Pour les chats, celui-ci est disponible en ampoules buvables (30mg/kg) ou en suspension injectable (10mg/kg). L'absorption est faible par voie orale, ce qui explique les ampoules plus concentrées en lufénuron. L'administration d'une ampoule buvable

permet la prévention des puces pour une durée d'un mois. Quand-à l'injection, celle-ci permet la prévention de la multiplication des puces et stades larvaires pour une durée de six mois. La concentration maximale sanguine est atteinte en deux mois et la concentration efficace sanguine en trois semaines. Cependant, l'injection n'est réalisable que pour les chats âgés de plus de quatre ans et doit se faire en sous-cutanée. (19)

9.1.1.3. Mécanisme d'action

Le lufénuron inhibe la synthèse de la chitine, polysaccharide indispensable pour la structure des invertébrés. Elle est l'un des constituants obligatoires afin de former l'exosquelette de l'insecte. Cette chitine est présente dans les étapes de développement de la puce. Elle inhibe l'enzyme permettant sa création, la chitine synthase (67). Ainsi, les œufs et larves n'évoluent jamais en puces adultes.

9.1.1.4. Effets indésirables, précautions d'emploi

Les effets indésirables sont quasi inexistantes chez les chiens et chats. Le lufénuron est très bien toléré par ces animaux.

9.1.1.5. Spécialités mises sur le marché

Le lufénuron est décliné sous plusieurs formes, par le laboratoire Elanco France. Il est conseillé de commencer l'administration d'un de ces produits deux mois avant la période habituelle des premières infestations et jusqu'à la fin de la période des puces, à l'exception de la suspension injectable (administration unique couvrant six mois).

Tableau 9 : Spécialités à base de lufénuron (19)

Forme	Molécule	Nom commercial	Posologie
Comprimés	Lufénuron	PROGRAM® P, M et G	Chiens : 10mg/kg, 1 fois par mois au moment du repas <ul style="list-style-type: none"> - 2,5 à 7 kg : 1 comprimé de Program® P - 7 à 20kg : 1 comprimé de Program® M - 20 à 40kg : 1 comprimé de Program®G

			- >40kg : 2 comprimés de Program®G
Ampoules buvables	Lufénuron	PROGRAM® F et GF	Chats : 30mg/kg, 1 fois par mois au moment du repas - 0,8 à 4,5kg : 1 ampoule Program® F - >4,5kg : 1 ampoule Program® GF
Suspension injectable	Lufénuron	PROGRAM® 80 pour chats	En voie SC pour > 4kg, 1 seringue

Les antiparasitaires externes à base de lufénuron pour les chiens n'existent que sous forme de comprimés. Pour les chats, deux formes sont disponibles : les ampoules buvables et la suspension injectable (tableau 9).

9.2. Analogues des hormones juvéniles

9.2.1. Rappels du cycle de la puce

Le cycle de reproduction de la puce est régulé par deux hormones : l'ecdysone et les hormones juvéniles. Ils participent tous deux au développement post-embryonnaire de l'insecte et interagissent entre elles.

Les hormones juvéniles et l'ecdysone permettent la croissance et donc la mue de l'insecte. L'ecdysone, précurseur de la 20-hydroxy-ecdysone, est une hormone stéroïde. Lorsque ces deux hormones sont synthétisées ensemble, l'insecte subit une mue de croissance sans métamorphose. Lorsque la larve devient adulte, elle subit une maturation qui a lieu en l'absence des hormones juvéniles. (68)

9.2.2. Pyriproxifène et S-méthoprène

Les hormones juvéniles sont donc une cible idéale afin de freiner le développement des puces. De ce fait, des dérivés de ces hormones ont vu le jour : le pyriproxifène et le S-méthoprène (figure 30 et 31).

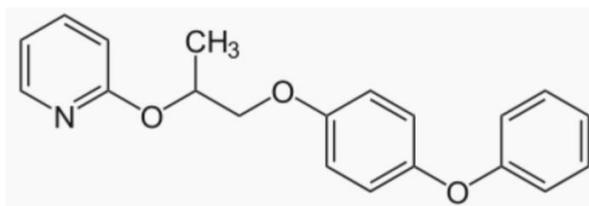


Figure 30 : Structure chimique du pyriproxifène (42)

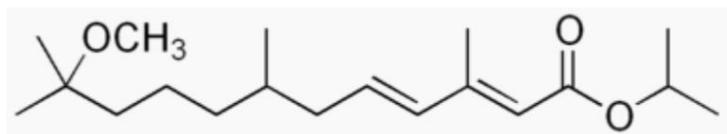


Figure 31 : Structure chimique du S méthoprène (42)

9.2.3. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des analogues d'hormones juvéniles consiste à mimer l'hormone juvénile. Ainsi, sa présence durant tout le cycle de développement empêche l'évolution des parasites. Les larves sont incapables d'évoluer en nymphe, et meurent. Ces molécules agissent de façon indirecte : au lieu de tuer directement les puces, elles perturbent le cycle de vie (comme les inhibiteurs de la synthèse de chitine). Il n'y a pas d'action sur les puces adultes. Ils exercent une action préventive envers les parasites.

9.2.4. Effets indésirables

Les analogues des hormones juvéniles sont très bien tolérés par les animaux, grâce à leur mécanisme d'action spécifique qui ciblent les hormones juvéniles uniquement présents chez les invertébrés. (47)

9.2.5. Spécialités mises sur le marché

Ils peuvent être combinés à d'autres antiparasitaires afin d'avoir une double action, préventive et traitante pour les animaux. Ils sont surtout destinés à traiter l'environnement. L'objectif est double : assainir et prévenir les ré infestations par les parasites.

Les formes utilisées pour traiter l'environnement sont :

- Les foggers : très utiles, il s'agit d'une bombe à placer au centre de la pièce et à enclencher. Il faut préalablement penser à ouvrir les placards et autres meubles se trouvant dans la pièce, puis quitter les lieux pendant minimum deux heures. Il est ensuite conseillé d'aérer.
- Les sprays : ils viennent en complément des foggers et sont utilisés pour traiter les endroits inaccessibles par le fogger (les tapis, les petites surfaces, sous les meubles, les plinthes).

10. INSECTICIDES NATURELS ET DIMETHICONE

Certains propriétaires préférant éviter les produits chimiques, d'autres alternatives sont envisageables tels que les insecticides naturels. En officine, sont vendus principalement la terre de diatomée, le géraniole, et la diméthicone.

10.1. Terre de diatomée

La terre de diatomée, aussi appelée dioxyde de silicium ou encore kieselguhr en allemand, est une poudre blanche fine composée de micro-algues fossilisées nommées diatomées. Dans le commerce, elle est vendue sous deux formes : la terre de diatomée non calcinée (silice amorphe) et calcinée (silice cristallisée). La forme calcinée n'est utilisée que dans l'industrie pour la filtration des eaux car très irritante.

La forme non calcinée est reconnue pour ses nombreuses indications :

- en tant qu'additif alimentaire (E551)
- complément alimentaire
- produits d'entretiens, car la terre de diatomée possède un pouvoir très absorbant envers l'humidité et les odeurs
- vermifuge naturel et insecticide naturel

Lorsqu'il est utilisé en tant qu'insecticide, la terre de diatomée doit être déposée sur les lieux de passage des insectes (sol, literie, parquet, plinthe). Elle ne traite pas spécifiquement les puces, mais tous les insectes rampants. Lorsque les insectes traversent la surface possédant de la terre de diatomée dessus, celle-ci, contenant la silice, est très agressive. L'exosquelette est détruit, et une mort par déshydratation est

constatée. Il est sans danger pour l'Homme et les animaux. Cependant, il est déconseillé d'inhaler la terre de diatomée car la forme amorphe est malgré tout légèrement irritante pour les voies respiratoires.

Il s'agit d'un bon moyen de protection contre les insectes sur le long terme, car la terre de diatomée reste efficace tant qu'elle ne prend pas l'humidité.

10.2. Géraniol, lavandin, margosa

En officine, sont vendus des spot-on à base de géraniol et lavandin, qui représentent une alternative face aux antiparasitaires chimiques. Ce sont des actifs naturels dont leur action est limitée, réputés pour exercer une action répulsive contre les phlébotomes, puces, tiques et poux. Le spot-on insectifuge de chez Biocanina® est utilisable dès l'âge de deux mois à raison d'une pipette par mois. Il existe plusieurs versions : chaton/chiot, chat, petit chien, moyen et grand chien. D'autres produits sont vendus contenant du margosa, issu de la graine de Margosier, ou arbre à Neem. Celui-ci est réputé pour ses propriétés insecticides et insectifuges, envers les puces mais aussi envers les tiques.

10.3. Diméthicone

Composé présent dans de nombreuses spécialités traitant les poux et lentes, le diméthicone est retrouvé dans certains produits antiparasitaires. Il est sans pesticide et dispose d'une AMM contre les puces et les acariens (19). Il est vendu sous différentes formes : shampoings, sprays, ... Dans les lotions ou shampoing utilisés contre les poux à base de diméthicone, celui-ci va obstruer les orifices respiratoires des poux et les empêcher de respirer, ce qui provoque leur décès par asphyxie.

Le diméthicone, est une huile de silicone à haut poids moléculaire et à forte viscosité. Il agit en tant que « colle » et immobilise les puces. Elles sont piégées dans le silicone, et malgré leurs tentatives de mouvements, elles sont incapables de se déplacer. Tous les stades de la puce sont touchés. Lorsque la puce est dans le cocon, le diméthicone n'empêche pas la puce de se développer mais de sortir malgré les stimuli extérieurs. L'effet est très rapide. D'après une étude, une diminution de puces mobiles a lieu dans les 30 minutes après pulvérisation de spray à base de diméthicone. Ils sont jugés aussi efficaces que les antiparasitaires classiques (69). Toutefois, il n'est pas recommandé de

traiter une maison entière qu'avec ce produit, en raison de son prix plus onéreux que les insecticides classiques. De plus, l'application de diméthicone rend les surfaces brillantes et glissantes et les altèrent avec le temps.

PARTIE 3 :

TOXICITE DE LA PERMETHRINE CHEZ

LE CHAT

1. CONTEXTE ET EPIDEMIOLOGIE

Certaines spécialités à base de perméthrine ont fait l'objet d'intoxications chez les chats. L'ANSES publie en novembre 2018 un rapport annuel sur la surveillance des médicaments post-AMM, afin de veiller à la qualité des produits vendus et à la surveillance d'éventuels effets indésirables. (70)

Il a pour principaux objectifs :

- la détection des défauts de qualité
- les contrôles analytiques des médicaments vétérinaires
- les contrôles d'étiquetage
- les contrôles de la publicité
- la gestion des ruptures

Concernant les déclarations de pharmacovigilance dues aux produits vétérinaires, les principales plaintes portent sur des effets indésirables chez l'animal. Les principaux animaux concernés sont les animaux domestiques, plus précisément les chats et chiens.

La figure 32 répertorie les différentes classes de produits vétérinaires retrouvés dans ces déclarations. Nous avons en premier lieu les vaccins, puis les antiparasites externes.

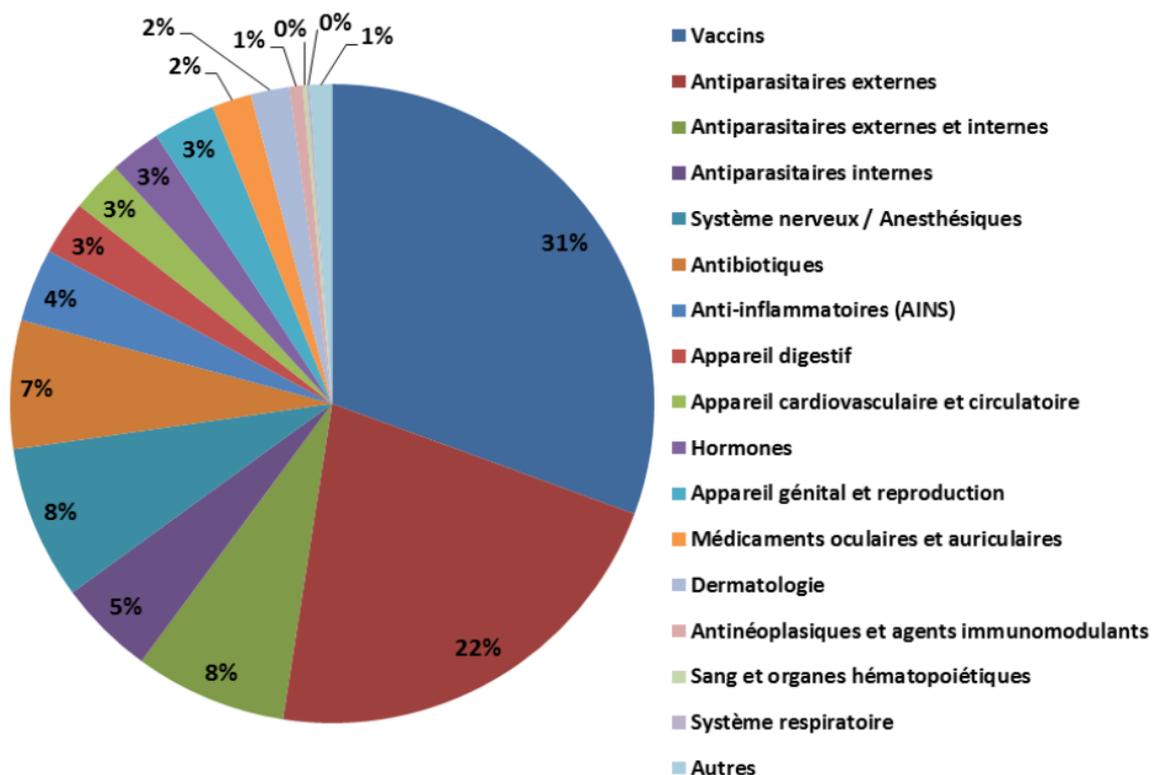


Figure 32 : Produits retrouvés dans les déclarations de pharmacovigilance (70)

Les antiparasitaires externes peuvent être mal utilisés par les propriétaires, pour plusieurs raisons : une négligence par une mauvaise lecture de la notice ou une non-lecture, une application sur un endroit non recommandé de l'animal, un sur ou sous-dosage du produit utilisé.

Les molécules contenues dans les produits traitant les parasites externes sont nombreuses, mais une a été particulièrement mise en évidence : la perméthrine. Elle est la cause de nombreuses intoxications, voir même de décès chez le chat. Formellement contre-indiquée chez cette espèce, il existe malgré tout, chaque année, des cas.

Le bulletin des vigilances rédigé en juin 2019 par l'ANSES a permis de regarder l'évolution du nombre de cas de pharmacovigilances déclarées due à une administration à base de perméthrine. (71)

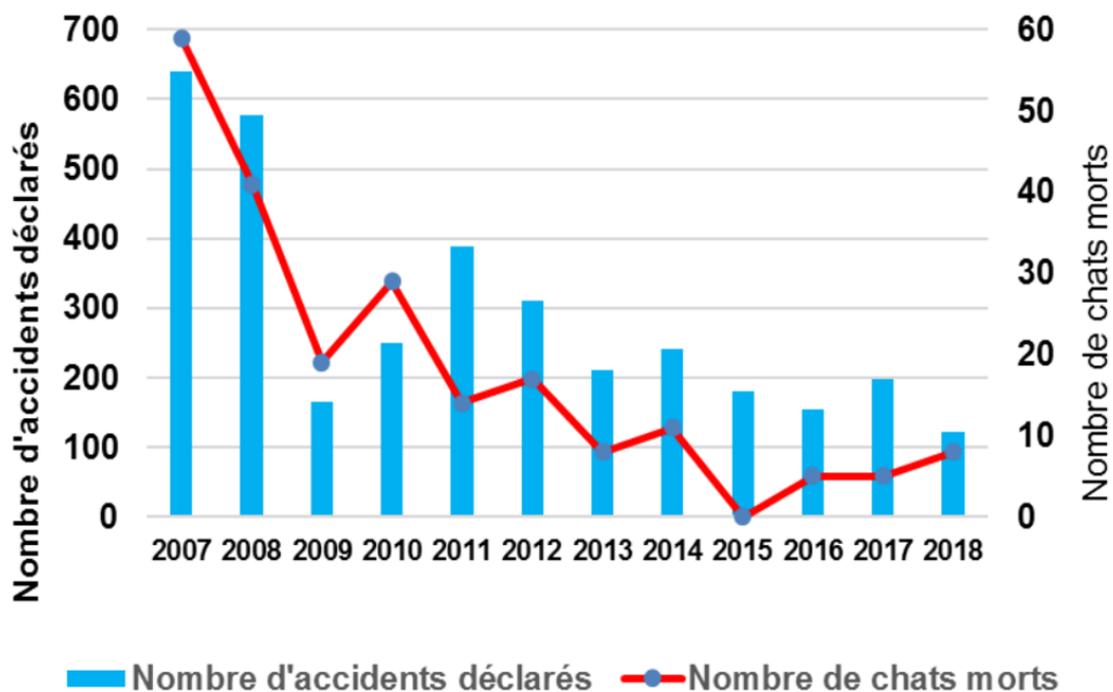


Figure 33 : Nombre d'accidents déclarés dû à la perméthrine de 2007 à 2018 (71)

En 2003, la Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire (CNPV), suggère une modification des emballages sur les spécialités à base de perméthrine, dans le but d'éviter un maximum l'utilisation de la perméthrine chez les chats.

Par la suite, en 2006, des mesures de communication ont lieu, auprès des vétérinaires et propriétaires d'animaux. En 2007, de nouvelles règles d'étiquetage s'imposent. (72,73)

Toutes ces améliorations expliquent la forte diminution du nombre de cas déclarés de 2007 à 2009 (figure 33).

Toutefois, une hausse des cas survient les années suivantes. Un communiqué de presse est réalisé en 2013 par l'ANMV et l'ANSES afin de rappeler que les produits antiparasitaires externes à base de perméthrine ne sont destinés qu'aux chiens (73). Une quantité de perméthrine, même infime, donnée aux chats, entraîne des symptômes digestifs et nerveux pouvant aller jusqu'au décès de l'animal. Nous allons expliquer dans cette dernière partie en quoi cette molécule est si dangereuse pour les chats, ainsi que la conduite à tenir face à une intoxication.

2. PERMETHRINE

2.1. Origine

La perméthrine est une molécule appartenant à la famille des pyréthrinoïdes de synthèse vue dans le chapitre précédent. (46)

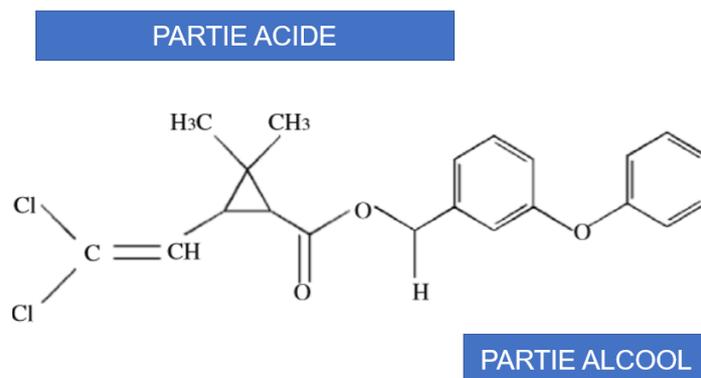


Figure 34 : Structure chimique de la perméthrine (42)

Elle est disponible sous forme de cristaux jaunes-bruns ou sous forme liquide et soluble dans des solvants organiques. Il s'agit donc d'une molécule lipophile. (49)

Dépourvue d'une fonction alpha cyano ($C\equiv N$), la perméthrine se compose d'une partie acide et d'une partie alcool (figure 34). Elle possède trois carbones asymétriques, avec quatre stéréoisomères possibles : 1-R cis et trans, 1-S cis et trans perméthrine.

Les stéréoisomères 1-R cis et 1-R trans sont jugés comme les stéréoisomères les plus toxiques.(46)

2.2. Pharmacocinétique

2.2.1. Absorption

Les produits commercialisés à base de perméthrine (tableau 2) sont sous forme de shampooing, spot-on par effet de surface et spray en pompe doseuse (19). Ils sont uniquement à utiliser chez les chiens. Certains produits pour traiter l'environnement, contiennent également cette molécule. Plusieurs voies d'absorptions sont possibles : l'absorption cutanée, orale, ou par inhalation. Ces voies responsables d'intoxications concernent les animaux domestiques, mais touchent également l'humain.

2.2.1.1. Absorption cutanée

L'absorption cutanée est réalisée, par exemple, lors d'une administration d'un spot-on à base de perméthrine chez les animaux domestiques. Etant une molécule lipophile, elle ne traverse pas la barrière cutanée. Le produit n'agit qu'en surface, il n'y a pas de passage systémique. (74)

Chez l'humain, l'absorption cutanée est relativement faible, avec une valeur maximale de 2%. (75)

2.2.1.2. Absorption orale

L'absorption orale est souvent accidentelle. L'animal ingère involontairement la perméthrine, après application sur son pelage par exemple. L'humain peut aussi, après application du produit, en avoir sur ses mains et en ingérer par accident. L'estimation de la dose de perméthrine orale ingérée par l'homme est absorbée entre 14 et 70%, tandis que chez les rats, elle est d'environ 61%. Cette molécule est donc mal absorbée par le tube digestif. (75)

2.2.1.3. Absorption par inhalation

Cette voie d'absorption est la 3^{ème} voie d'absorption possible. Elle est moins fréquente que les deux précédentes. L'inhalation de la perméthrine se transmet par les gouttelettes rencontrées lors d'utilisation d'aérosols. Une irritation nasale et respiratoire est possible.

Il n'y a aucune donnée concernant l'absorption par inhalation de la perméthrine chez les animaux domestiques. Si l'exposition survient, il est recommandé d'éloigner l'animal du lieu, puis de traiter les symptômes. (75)

2.2.2. Distribution

Le devenir de la perméthrine est influencé par sa liposolubilité. Dans l'organisme, elle est distribuée de manière assez homogène, avec une affinité pour les tissus riches en lipides tel que le foie et le système nerveux central. (47)

2.2.3. Métabolisme

La perméthrine subit de nombreuses transformations dans le foie et le plasma. Nous reconnaissons deux grandes phases : la première, composée d'hydrolyses et d'oxydations, la seconde, caractérisée par une glucuroconjugaison des métabolites formés.

Ces étapes entraînent une diminution de la toxicité de la perméthrine, les métabolites issus à la fin sont éliminés.

2.2.3.1. Hydrolyse

La première étape consiste à l'hydrolyse de la perméthrine. Présente sous deux isomères (cis et trans), la forme cis est métabolisée trois fois plus lentement que la forme trans (76). Par conséquent la forme cis est plus difficile à éliminer et paraît plus toxique.

L'hydrolyse de la perméthrine est une étape fondamentale (figure 35) qui consiste à un clivage de la liaison ester présente dans la perméthrine, ce qui contribue à la neurotoxicité de la molécule. En effectuant cette réaction, la liaison est rompue par l'eau pour donner un acide carboxylique et un alcool.

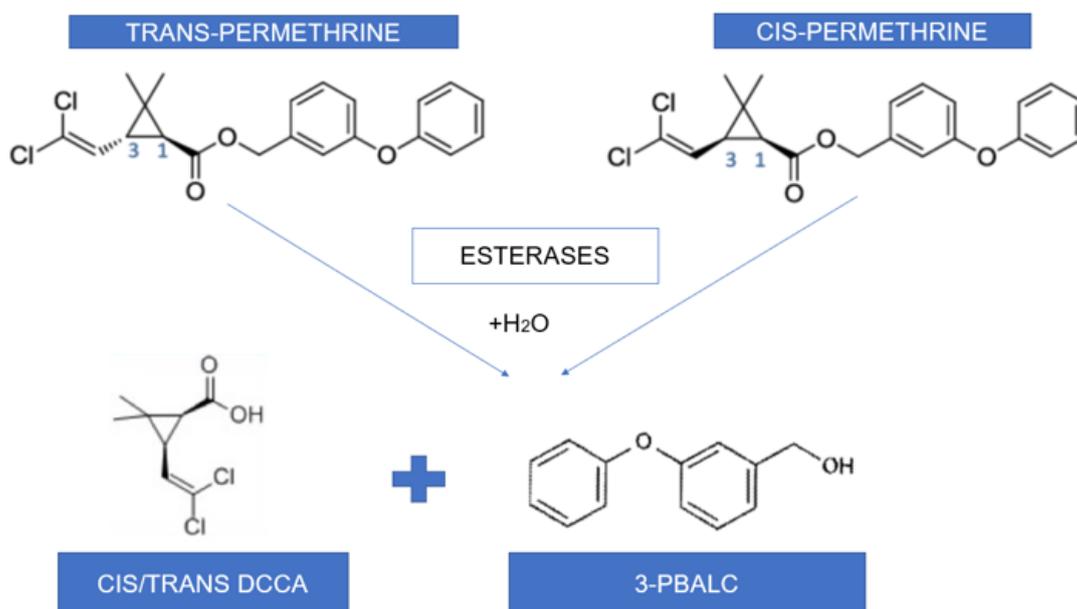


Figure 35 : Hydrolyse de la perméthrine (46)

Chez l'humain, l'enzyme responsable de l'hydrolyse sont les carboxylestérases, présentes dans le foie. Chez les mammifères, il s'agit d'estérases plasmatiques. Cette réaction aboutit à deux métabolites qui sont le cis ou trans acide 3-(2,2, dichlorovinyle)-2,2-diméthyle-(1-cyclopropane) carboxylique (DCCA) et l'alcool 3-phenoxybenzyle (3-PBAIc). (74,76)

2.2.3.2. Oxydations

Après cette première étape d'hydrolyse, le 3-PBAIc produit par la trans-perméthrine s'oxyde en donnant du 4'-OH-3-PBAIc, forme hydroxylée de l'alcool 3-phenoxybenzyle.

Le 3-PBAIc passe ensuite par plusieurs oxydations successives. Tout d'abord, l'oxydation de la fonction alcool en aldéhyde, par la suite, l'oxydation de la fonction aldéhyde en acide carboxylique. Chez l'humain, ces étapes se font grâce à l'alcool déshydrogénase et l'aldéhyde déshydrogénase.

Chez les rats, ce sont différentes enzymes qui interviennent lors de ces oxydations. Des études ont démontré l'intervention des cytochromes P450 (CYP450) (Figure 35).

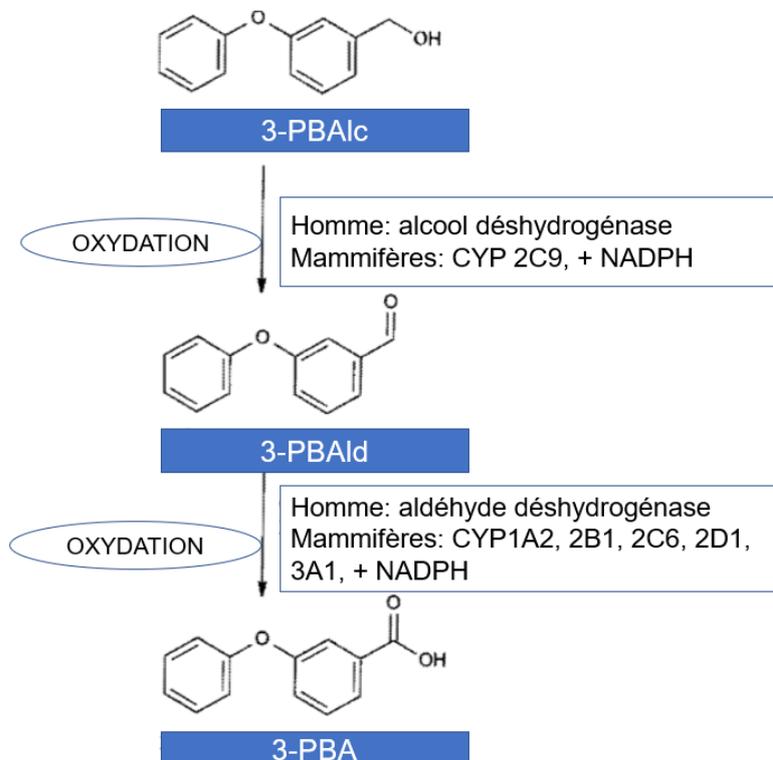


Figure 36: Oxydations successives à partir de 3-PBAIc (46)

L'intervention de la NADPH est essentielle chez les rats pour contribuer à l'oxydation de la perméthrine. En effet, en sa présence, grâce aux différents CYP450, le 3-PBAIc est métabolisé en aldéhyde 3-phenoxybenzyle (3-PBAld), puis, en acide 3-phenoxybenzoïque (3-PBA).

A la fin de cette première phase, nous obtenons deux métabolites principaux qui sont le 3-PBA et le cis et trans DDCA.

2.2.3.3. Glucuroconjugaison

Cette seconde étape commence par le 3-PBA et le cis et trans DDCA. Ils subissent tous deux une réaction de glucuroconjugaison, qui a pour objectif de transformer ces métabolites liposolubles inactivés en composés hydrosolubles afin d'être facilement éliminés par l'organisme.

La glucuroconjugaison fait intervenir les UDP-glucuronyl-transférases (UGT). Il n'y a aucune différence dans l'activité de ces enzymes entre l'humain et les rats. (76)

Les métabolites hydrosolubles obtenus sont en majorité conjugués avec la glycine, sulfate ou glucuronide.

2.2.4. Elimination

L'élimination de la perméthrine s'effectue sous forme d'alcools, phénols ou acides carboxyliques conjugués avec la glycine, sulfate ou du glucuronide. Plus de 80 métabolites ont été identifiés à partir des isomères cis et trans-perméthrine. Les principaux sont le cis et trans DCCA et le 3-PBA. Chez les mammifères, l'élimination se fait par les urines ou fèces. Nous retrouvons ces molécules 12 jours après leur administration. (75,77)

Selon la stéréoisométrie, la voie urinaire ou fécale est privilégiée. L'isomère cis-perméthrine s'élimine préférentiellement par voie fécale, à l'inverse du trans-perméthrine qui est plus retrouvé par voie urinaire. De plus, la forme cis est éliminée plus lentement ce qui rend cette forme plus toxique. (77)

2.3. Sensibilité chez les chats

La perméthrine est métabolisée au niveau hépatique chez les mammifères. Cependant, de nombreuses études scientifiques ont démontré une sensibilité particulière à la perméthrine chez les chats. Chez cet animal, les enzymes participant à la glucuroconjugaison (phase 2 d'élimination des métabolites), sont réduites. Ils sont dans l'incapacité de réaliser la réaction de glucuroconjugaison des groupements phénols, ce qui provoque leur toxicité. (78)

Or, nous avons vu précédemment que l'hydrolyse de la fonction ester de la perméthrine permet de diminuer grandement sa toxicité. La glucuroconjugaison apparaît après cette hydrolyse. Ces hypothèses sont donc contradictoires. Nous supposons la réaction plus lente, et par conséquent une élimination retardée de la perméthrine, d'où son accumulation dans les tissus adipeux et nerveux.

L'intoxication à la perméthrine chez les chats s'explique également par leur taille. Les antiparasitaires externes à base de perméthrine sont des produits destinés aux chiens. Les chats présentent une corpulence et une surface corporelle plus réduite, ce qui favorise le risque de surdosage du produit. (74)

3. CLINIQUE

Nous allons nous appuyer dans cette sous-partie sur une étude rétrospective de 42 cas d'intoxications de la perméthrine détectés chez les chats, à un centre hospitalier vétérinaire à Sydney, en Australie. Ces cas ont été recensés de 2000 à 2008. (79)

3.1. Circonstances d'apparition

Les intoxications à la perméthrine apparaissent tout au long de l'année, mais avec une augmentation des cas particulièrement en été. Il s'agit d'une période propice aux puces, puisque ce sont des parasites se développant rapidement lors de températures et humidité élevées. Les produits à base de perméthrine traitent principalement les puces et acariens.

Les circonstances d'apparition sont majoritairement sur l'application d'un spot-on destiné aux chiens (petit, moyen, ou grande taille). Sur les 42 cas, un seul cas d'intoxication a

été identifié par l'utilisation d'un spray antiparasitaire externe pour traiter l'environnement.

Les spot-on ont été appliqués directement sur le chat dans diverses situations. Par exemple, le propriétaire possédait plusieurs spot-on et a confondu et inversé les produits. Ainsi, la perméthrine a été absorbée par voie cutanée. D'autres cas expliquent que le spot-on a été bien appliqué chez les chiens, mais qu'il y avait également d'autres animaux dans l'habitat, dont des chats. Nous supposons que les chats n'ont pas été retirés du lieu lorsque le propriétaire a décidé de traiter les chiens. La proximité entre ces animaux expose les chats à la perméthrine par absorption cutanée, et également par absorption orale, si le chat, par la suite décide de lécher son pelage. (79)

Certains produits antiparasitaires externes destinés aux chiens ont des noms très proches de ceux destinés aux chats : ils sont source de confusion, il est possible que l'acheteur, par inattention, confonde ses produits. (74)

Quelques exemples de produits susceptibles d'être confondus :

- Advantage® et Advantix ® du laboratoire Bayer. L'Advantix ® est composé d'imidaclopride et de perméthrine, pour les chiens.
- Activyl® et Activyl tick plus® du laboratoire Virbac.
- Frontline® et Frontline tri act® du laboratoire Merial.

3.2. Délai d'apparition

Les premiers symptômes apparaissent quelques heures après une exposition cutanée à la perméthrine. Ils sont parfois retardés et apparaissent 24 à 72 heures après. Il est essentiel de prendre en charge l'animal le plus rapidement possible, car le pronostic est réservé chez le chat. La sévérité de l'intoxication à la perméthrine n'est pas proportionnelle à la dose. En effet, une seule goutte de spot-on sur un chat suffit parfois pour entraîner une intoxication grave.

3.3. Symptômes

Différents symptômes sont reportés dans cette étude rétrospective, à la suite d'une exposition à la perméthrine.

Tableau 10 : Symptômes principaux rencontrés chez le chat lié à une intoxication à la perméthrine (79)

Symptômes rencontrés chez le chat		
	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Tremblements/ fasciculations musculaires	36	86
Secousses rapides	17	41
Hyperesthésie	17	41
Convulsions	14	33
Hypersialorrhée	10	24
Ataxie	10	24
Mydriase	8	19
Cécité temporaire	5	12

La perméthrine fait partie du groupe I des pyréthrinoïdes de synthèse. Dans notre précédente partie, les pyréthrinoïdes de synthèse, en fonction du groupe, induisent des symptômes de type T (tremblements, ataxie, hypersensibilité) ou CS (choréoathétose avec salivation, convulsions). La plupart des pyréthrinoïdes de synthèse respectent cette classification, mais il existe des exceptions, dont la perméthrine (48). Les principaux symptômes (tableau 10) sont mixtes et d'ordre neurologiques.

Des symptômes d'ordre digestifs sont également présents : diarrhées, vomissements, hypersalivation, anorexie. Une tachycardie et une tachypnée, une rétention urinaire sont retrouvées.

Chez les chats présentant des hyperesthésies, l'exposition sonore ou à la lumière aggrave ces symptômes.

3.4. Complications

Des complications se déclarent dans un tiers des cas. Ce sont en majorité des hypothermies, des désordres électrolytiques, des pneumonies par aspiration, et une hypoprotéinémie. Seulement quelques chats présentent une anémie, une apnée, une ulcération de la cornée ou une infection urinaire. Les complications les plus graves sont l'arrêt respiratoire et cardiorespiratoire. Une hyperthermie est rapportée lors de trémulations musculaires trop importantes.

Elles font suite aux différents traitements que nous détaillons par la suite.

4. TOXICITE DE LA PERMETHRINE

4.1. Rappels sur le potentiel d'action et mécanisme d'action de la perméthrine

La toxicité de la perméthrine est liée à son mécanisme d'action, qui a pour principale cible la perturbation des canaux sodiques voltages-dépendants (80). Ces canaux participent à la fabrication du potentiel d'action, permettant la propagation du signal nerveux.

Au départ, le potentiel de repos est à -70mV et est imperméable aux ions sodium dans le milieu intracellulaire de la membrane plasmique. Il est maintenu négatif grâce aux différents canaux ioniques et transporteurs. Lorsqu'il y a un stimulus et que le potentiel membranaire dépasse un certain seuil (-55mV), le potentiel d'action commence. Les canaux sodiques voltages-dépendants s'ouvrent, les ions sodiums parviennent dans le milieu intracellulaire en grande quantité. À la suite de cette entrée massive d'ions Na^+ , la polarité de la membrane s'inverse, jusqu'à atteindre $+30\text{mV}$: il s'agit alors de la dépolarisation membranaire.

Il s'en suit une phase de repolarisation, où les canaux potassiques (K^+) s'ouvrent, afin de ramener petit à petit le potentiel d'action proche à l'état de repos. Les canaux sodiques voltages-dépendants sont fermés.

Lorsque le potentiel membranaire atteint la valeur au repos, les canaux K^+ se ferment, mais pas immédiatement. Les ions K^+ sortent en plus grand nombre que les ions Na^+ ,

ce qui crée une hyperpolarisation. La membrane plasmique passe ainsi de -70mV à -90mV. Lorsque les canaux K⁺ sont fermés, la membrane revient à -70mV.

Après ces différentes phases, nous avons deux périodes réfractaires. La première que nous nommons la période réfractaire absolue, signifie une incapacité à reproduire un potentiel d'action. La seconde est la période réfractaire relative, où le potentiel d'action est possible seulement s'il y a un stimulus supérieur à celui de base. Le maintien du potentiel membranaire est réalisé grâce à la pompe Na⁺/K⁺/ATPase.

Les pyréthrinoïdes de synthèse, dont la perméthrine, altèrent la fermeture des canaux sodiques voltages-dépendants. Ils prolongent le temps de fermeture de ces canaux, qui a pour conséquence une hyperactivité membranaire due à des déclenchements répétitifs des potentiels d'actions. Les pyréthrinoïdes de type II prolongent le temps d'ouverture de ces canaux plus longtemps que ceux du type I, entraînant une dépolarisation prolongée. (47,80)

4.2. Potentialisation avec d'autres molécules

Dans certains produits à base de perméthrine, sont associés du piperonyl butoxyde. Cette molécule agit en synergie avec les pyréthrinoïdes de synthèse. Elle inhibe les enzymes responsables de l'élimination de la perméthrine chez les parasites (cyp450) et de ce fait, prolonge son action insecticide et acaracide. De plus, le piperonyl butoxyde augmente le taux de pénétration des pyréthrinoïdes à travers la cuticule des insectes. La dose de piperonyl butoxyde présente dans les produits est plus importante, allant d'une concentration double à 50 fois supérieure à la perméthrine. (46)

Quelques exemples de produits commercialisés :

- PARASTOP® PLUS, solution en pulvérisation à base de perméthrine pour locaux :
 - o Composé de : perméthrine à 0.83%, piperonyl butoxyde à 1.76%, pyriproxifène à 0.02%, et *chrysanthemum cinerariaefolium* à 0.1%
- Aérosol à base de bioalléthrine pour chien
 - o Composé de : bioalléthrine à 9.86mg, piperonyl butoxyde à 60mg (19)

4.3. Dose toxique

Les antiparasitaires externes à base de perméthrine sont fatales pour le chat. La dose minimale toxique n'est pas connue. Cependant, la dose létale médiane (DL50), qui correspond à la dose causant le décès de 50% de la population a été estimée. Elle diffère selon la voie d'exposition, qui est soit la voie orale par ingestion accidentelle, soit la voie cutanée. Nous ne tenons pas compte de la voie inhalée, car celle-ci reste très rare.

La DL50 par voie cutanée est de 100mg/kg chez le chat. Si nous administrons 1mL de spot-on avec une concentration de perméthrine de 45% chez un chat pesant 4.5kg, il présente des signes de toxicité. Par voie orale, la DL50 est de 200mg/kg. (74,81)

4.4. Corrélation avec le stress oxydatif

D'après la littérature, la perméthrine est étroitement corrélée au stress oxydatif. Il s'agit d'un déséquilibre entre les radicaux libres et les anti-oxydants, qui défendent l'organisme. Les radicaux libres sont composés d'espèces réactives à l'oxygène (ERO) et à l'azote (ERN), qui altèrent les protéines, les lipides, l'ADN et le système anti-oxydant de l'organisme.

La perméthrine favorise le stress oxydatif en augmentant la production des radicaux libres in vivo et in vitro. Certains énantiomères de la perméthrine entraînent un stress oxydatif plus important : l'énantiomère trans engendre plus de ERO que l'énantiomère cis. Les dommages induits par la perméthrine et ses métabolites se traduisent par une altération de l'ADN (oxydation des bases puriques), une peroxydation des lipides et oxydation des protéines. (76)

Le stress oxydatif est normalement contrôlé par le système antioxydant. Les antioxydants principaux sont les glutathions S transférases (GST), peroxydase, réductase et les super oxydes dismutases (SOD), et catalase. Ils participent au bon fonctionnement de l'organisme en neutralisant les radicaux libres pour ainsi éviter les effets néfastes générés. Cependant, la perméthrine altère ce système et diminue ses enzymes. (76)

4.5. Chez l'entourage humain

La toxicité de la perméthrine ne concerne pas uniquement les chats, mais également les chiens de petite taille et l'humain.

L'utilisation de perméthrine dans l'habitat est souvent reliée à des cas d'allergies ou d'asthme chez les enfants. D'après une étude sur 300 enfants vivant à Baltimore, aux Etats-Unis, les enfants exposés à la perméthrine possèdent des taux plus élevés d'interleukine-10 (IL-10) que ceux n'ayant pas eu de contact avec la perméthrine. L'interleukine 10 est une cytokine anti-inflammatoire impliquée dans des pathologies infectieuses, allergiques dont l'asthme.(82)

Lors d'une exposition prolongée de la perméthrine chez les enfants, des métabolites en quantités importantes sont retrouvés dans les urines : le trans et cis DCCA, et le 3-PBA. Un changement de comportement a été remarqué chez ces enfants, certains sont devenus plus agressifs. (82)

5. CONDUITE A TENIR

L'exposition de la perméthrine chez les chats représente une urgence vétérinaire. Celle-ci ne doit pas être prise à la légère, car la gravité de la toxicité varie selon les chats et n'est pas proportionnelle à la dose. Non prise en charge à temps, cette intoxication est possiblement fatale et entraîne le décès de l'animal. Il n'existe actuellement pas d'antidote spécifique face à une intoxication à la perméthrine, mais seulement des traitements symptomatiques et évacuateurs.

5.1. Traitement après une exposition cutanée ou oculaire

Lors d'une exposition cutanée à la perméthrine chez le chat, le traitement principal consiste à laver l'animal à l'eau tiède, à l'aide d'un shampooing doux ou détergent. L'eau tiède à elle seule ne suffit pas, car la perméthrine n'y est pas soluble et par conséquent, ne peut pas être éliminée. Le but du lavage est d'éviter l'absorption de la molécule. Il est important que le lavage s'effectue à l'eau tiède, car une température plus élevée favorise l'absorption et la diffusion de la perméthrine. A contrario, une température trop froide provoque une hypothermie, considérée comme une complication, car intensifie les

signes cliniques. Il est obligatoire de bien sécher l'animal après lavage (hypothermie possible également). (75)

Lors d'une exposition oculaire, il est recommandé de traiter dès que possible l'animal, en lui administrant de l'eau propre ou du sérum physiologique sur les yeux. La perméthrine étant considérée comme irritante et corrosive.

5.2. Traitement après une exposition orale : traitements évacuateurs

Lors d'une ingestion accidentelle de perméthrine chez le chat, deux solutions s'imposent : l'utilisation d'émétiques ou de charbon activé.

L'utilisation d'émétique est possible lorsque la perméthrine a été ingérée une heure maximum avant. Elle limite l'absorption de la perméthrine. Au-delà, le traitement est inefficace. La xylazine est la seule molécule utilisée chez les chats. Celle-ci est administrée soit en IV, par 0.2mg/kg, ou en IM à 0.5 à 1mg/kg. Chez le chien, l'apomorphine est utilisée à raison de 0.05mg/kg en IV ou IM.

Le traitement émétique est contre-indiqué lorsque le produit contient des dérivés du pétrole, ou si l'animal présente des convulsions, car le risque d'obtenir une aspiration pulmonaire est plus élevé. Dans ces cas, nous utilisons une sonde endo trachéale à base de NaCl 0.9% associé à du charbon activé. (74,75)

Le charbon activé est utile lorsque l'ingestion de la perméthrine a lieu quelques heures auparavant (trois ou quatre heures maximum). Elle se présente sous la forme d'une poudre noire, insoluble et est très utilisée lors d'intoxications. Grâce à sa forte capacité d'adsorption, elle permet la diminution de la résorption intestinale des toxiques. L'administration du charbon activé est de 2g/kg, idéalement avec du sulfate de magnésium ou sodium (effets laxatifs).(75)

5.3. Gestion des convulsions et trémulations musculaires

La perméthrine agit au niveau du système nerveux central, d'où des effets indésirables neurologiques. Parmi les principaux effets indésirables retrouvés (tableau 10), nous y trouvons les trémulations musculaires et convulsions. Ces symptômes sont à traiter

prioritairement, car s'ils persistent, ils induisent des dommages permanents dans le cerveau de l'animal. Le risque de décès n'est pas à négliger.

En première intention, sont préconisés les benzodiazépines, en particulier le diazépam à raison de 0.5 à 1mg/kg en IV chez le chat. Elle permet le contrôle de l'activité musculaire, ainsi que la réduction des convulsions grâce à ses propriétés myorelaxantes. Néanmoins, il faut faire attention à l'utilisation des benzodiazépines, car elles entraînent paradoxalement une exacerbation des signes neurologiques des chats intoxiqués à la perméthrine (83). Dans des cas plus graves, il est possible que cette classe médicamenteuse ne fonctionne pas. D'autres molécules sont disponibles en alternative.

Les barbituriques agissent comme dépresseurs du système nerveux central. Ils sont utilisés pour leurs effets sédatifs ou euthanasiant en fonction des situations. Ils possèdent aussi des propriétés anticonvulsivantes. Le pentobarbital est administré à la dose 3 à 15mg/kg en IV lente. Une autre molécule, le phénobarbital est utilisé en bolus de 2 à 5mg/kg, répété deux fois au maximum, à 20 minutes d'intervalle. Si les bolus sont inefficaces, l'administration se fait en perfusion, à raison de 2 à 4mg/kg/h, avec une dose maximale de 24mg/kg/24h tolérée.

Si les convulsions et les trémulations musculaires ne rétrocedent pas à ces molécules, les vétérinaires utilisent le méthocarbamol, en comprimés. Celui-ci est un décontracturant musculaire qui traite les crises convulsives. La dose recommandée est de 55 à 220mg/kg par voie orale, pouvant être augmentée, si besoin, jusqu'à 330mg/kg/j. Chez les animaux sous sédation, l'administration du méthocarbamol est réalisée grâce à une sonde gastrique les comprimés sont alors écrasés. Il est possible de combiner le méthocarbamol avec le diazépam pour traiter les convulsions réfractaires. (83)

Une dernière molécule est employée : le propofol, anesthésique locale de courte durée d'action. Pour traiter les convulsions, il est administré en bolus IV avec une posologie de 4 à 6mg/kg, suivi d'une IV de 0.05 à 0.3mg/kg/min. Pour les trémulations musculaires, les doses recommandées sont une injection de 0.05 à 0.3mg/kg/min en IV. (79)

Une étude a montré l'intérêt d'une association du méthocarbamol avec une émulsion lipidique (84). Les émulsions lipidiques sont indiquées pour la nutrition parentérale en médecine humaine et vétérinaire. En toxicologie, elles sont employées pour traiter des intoxications lipophiles, en particulier pour les anesthésiques locaux. L'utilisation d'émulsions lipidiques est possible, la perméthrine étant une molécule très lipophile. De

nos jours, le mécanisme d'action des émulsions lipidiques n'est pas totalement élucidé : plusieurs hypothèses ont été émises. La principale hypothèse repose sur le « lipid sink ». Il s'agit de la création d'un compartiment lipidique dans le sang, qui piège les molécules lipophiles dans l'espace intravasculaire. Par conséquent, il y a une diminution de la fraction libre de ces molécules, peu d'entre-elles se dirigent alors vers les tissus cibles qui sont les tissus riches en lipides. Dans notre cas, la perméthrine est retrouvée en moindre quantité dans le système nerveux central, le foie et les tissus adipeux, entraînant une diminution des symptômes d'intoxication. (47,84)

Le cas était un chat âgé de deux ans, arrivé aux urgences à la suite de l'administration d'un spot-on destiné à un chien à base de perméthrine, deux heures auparavant. Il présentait des tremblements, des convulsions et une hypersalivation. Sa température corporelle et sa fréquence cardiaque et respiratoire étaient dans les valeurs normales. Il a tout d'abord reçu un bain tiède associé à du shampooing, puis du charbon actif afin de limiter l'absorption cutanée et gastro-intestinale. Ensuite, une injection à base de méthocarbamol a été réalisée en IV. L'administration étant relativement coûteuse, la dose de méthocarbamol étant limitée, les vétérinaires ont commencé l'administration d'émulsions lipidiques. Intralipid ® est l'émulsion lipidique utilisée dans cette étude. Un bolus IV est administré à 1.5mL/kg à l'aide d'un cathéter céphalique, suivi par une perfusion à débit constant à 0.25mL/kg pendant une heure. Après ces traitements, le chat présente une amélioration de son état de santé, par une diminution des contractions et convulsions. Le traitement par Intralipid est maintenu à 2mL/kg/heure pendant une nuit. Le lendemain, les praticiens ont répété l'administration de l'émulsion lipidique à raison de 0.25mL/kg pendant une heure car le chat présentait de nouveaux des tremblements. Après un jour et demi de traitement, l'état du chat s'est nettement amélioré, il ne présentait plus qu'une légère contraction faciale. Le chat est sorti des urgences, pour une surveillance à domicile.

L'utilisation des émulsions lipidiques est une utilisation hors AMM, le vétérinaire doit être conscient qu'il y a une possibilité, comme tout médicament administré, d'avoir des effets indésirables. Il doit évaluer le bénéfice/risque avant. Lorsque les signes cliniques face à l'intoxication de la perméthrine sont trop importants et difficiles à contrôler avec les traitements cités auparavant, les émulsions lipidiques sont une solution. Ces émulsions sont faciles à administrer et leur coût est relativement faible, ce qui constitue une bonne alternative. (84)

6. PRONOSTIC VITAL

Lorsqu'un chat est exposé à la perméthrine, son pronostic vital est réservé. Il faut le prendre en charge rapidement, en allant au plus vite chez un vétérinaire afin qu'il lui administre les traitements les plus adaptés. Si le chat ne présente pas de symptômes immédiats, nous conseillons d'appeler au moins le vétérinaire traitant pour que le propriétaire de l'animal ait une conduite à tenir si jamais l'état de son animal s'aggrave. Lorsque le vétérinaire traitant est injoignable, il convient d'appeler à défaut, le centre antipoison vétérinaire pour obtenir des informations. Chaque chat réagit différemment à la perméthrine.

Le pronostic vital du chat dépend de plusieurs facteurs. Si l'espèce présente des convulsions et des trémulations musculaires et si ces symptômes sont traités à temps, le pronostic sera favorable. Nous considérons que le pronostic vital est bon si l'animal survit aux premières 48 heures. A l'inverse, le risque de décès est élevé si le propriétaire de l'animal se présente trop tard chez le vétérinaire, ou si le chat présente des convulsions importantes, ainsi que d'autres symptômes tels qu'une hypersalivation, une agitation ou une agressivité. Ces symptômes s'aggravent, et entraînant des complications pouvant causer le décès de l'animal.

7. PREVENTION, SENSIBILISATION ET CONSEILS

La prévention reste le meilleur moyen pour éviter une intoxication à la perméthrine chez les chats. La perméthrine, molécule intéressante pour traiter les antiparasitaires externes chez les animaux domestiques, est présente dans de nombreuses formes galéniques : shampoings, spot-on par effet de surface, sprays (19). Ces produits sont accessibles facilement dans les officines, cabinets de vétérinaires et même en grande surface.

L'achat de produits antiparasitaires doit se faire avec vigilance, en particulier si l'acheteur possède plusieurs animaux à son domicile. En l'officine, le professionnel de santé se doit d'expliquer l'utilisation de chaque produit qu'il vend ainsi que les différentes précautions à prendre. Il est recommandé de lire la notice avant d'appliquer ou d'administrer un quelconque produit à son animal. L'emballage d'un produit vétérinaire mentionne obligatoirement la ou les espèces concernée(s). Certains produits ont une indication commune aux chiens et chats. Malgré tout, il ne faut pas oublier que chats et

chiens sont deux espèces bien distinctes et qu'un produit destiné chez les chiens n'est pas obligatoirement transposable chez les chats.

Des moyens de prévention ont été mis en place, au niveau des emballages. En 2003, la commission nationale de pharmacovigilance recommande l'amélioration de la lisibilité des emballages afin de mettre mieux en évidence la contre-indication formelle de la perméthrine chez les chats. Elle propose également l'ajout de phrases telles que « peut entraîner des convulsions pouvant être mortelles » et la conduite à tenir si des effets indésirables sont présents à la suite d'une intoxication chez le chat « laver le chat avec un shampoing ». Ces mesures ont pour objectif aux acheteurs de prendre conscience de la dangerosité du produit s'il est appliqué chez cet animal. Des actions de communication ont été réalisées par la suite et des modifications d'AMM de certains médicaments vétérinaires ont été effectuées par l'ANMV, ce qui a entraîné de nouvelles règles d'étiquetages à partir de 2007. (85)

La figure 37 représente un exemple : il s'agit du Frontline Tri-act, spot-on à base de fipronil et perméthrine, disponible sous différents dosages en fonction du poids du chien. Nous y voyons un pictogramme sur le produit signalant la contre-indication chez le chat. La mention « ne pas utiliser chez le chat » y est apposée.



Figure 37 : Frontline Tri-Act spot-on

De plus, ce pictogramme ainsi que la mention est reportée sur le verso du produit antiparasitaire (figure 37).

Si l'utilisateur achète un produit à base de perméthrine pour ses autres animaux (chiens par exemple), il convient de séparer chat et chien lors de l'application du produit, et après, afin d'éviter toute possible intoxication. Les vétérinaires conseillent de séparer les animaux pour une durée de 12 heures. Ils préconisent l'application de spot-on le soir pour séparer les chats des chiens la nuit afin de respecter ce délai.

8. PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE

8.1. Définition

Par définition, la pharmacovigilance en France se traduit par « la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain » (Article L. 5121-1 du CSP). Elle réalise le suivi des médicaments post-AMM, afin de garantir une sécurité d'emploi des médicaments utilisés commercialisés.

La pharmacovigilance vétérinaire repose sur ce même principe. Elle est introduite par le décret n° 99-553 du 2 juillet 1999, puis renforcée par le décret n° 2003-760 du 1^{er} août 2003. Elle a pour objectif la surveillance, l'évaluation et la prévention des effets indésirables lors d'une utilisation ou d'une exposition d'un produit vétérinaire.

8.2. Déclaration de pharmacovigilance

La déclaration de pharmacovigilance vétérinaire concerne plusieurs situations :

- Un effet indésirable aperçu chez les animaux à la suite d'une administration d'un médicament vétérinaire ou d'un médicament à usage humain dans le cadre de la cascade
- Une inefficacité d'un médicament vétérinaire
- Un effet indésirable reporté chez l'homme suite une exposition d'un médicament vétérinaire
- Les problèmes de temps d'attente et de résidus de médicaments vétérinaires présents dans des denrées alimentaires d'origine animale
- Les problèmes environnementaux liés à un médicament vétérinaire (86)

Elle est réalisée dans 90% des cas par des vétérinaires. Néanmoins, toute autre personne peut le faire : pharmaciens, vétérinaires, propriétaires d'animaux...

Pour les effets indésirables perçus chez l'humain après une exposition d'un médicament vétérinaire, la déclaration est faite par le portail de signalement des événements sanitaires indésirables.

Plusieurs choix s'offrent à la personne souhaitant faire une déclaration de pharmacovigilance vétérinaire. La première, en allant sur le site <https://pharmacovigilance-anmv.anses.fr/> , qui effectue une télédéclaration en complétant directement le formulaire mis à disposition en ligne. Elle est ainsi directement transmise aux autorités compétentes.

La seconde méthode consiste à télécharger une fiche de déclaration, sur le même site, et l'envoyer par mail, poste, ou télécopie au centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon (CPVL).(Annexe II).

Enfin, une dernière solution est possible : il est possible de téléphoner directement au CPVL (04 78 87 10 40) afin de signaler l'effet indésirable reporté. Cependant, un retour par courrier de la fiche de déclaration envoyé par le CPVL doit être réalisée. Cette dernière solution semble plus contraignante que les deux précédentes.

8.3. Acteurs de la pharmacovigilance vétérinaire

Le système national de pharmacovigilance vétérinaire est composé de plusieurs acteurs, dont les principaux sont renseignés ci-dessous (figure 38).

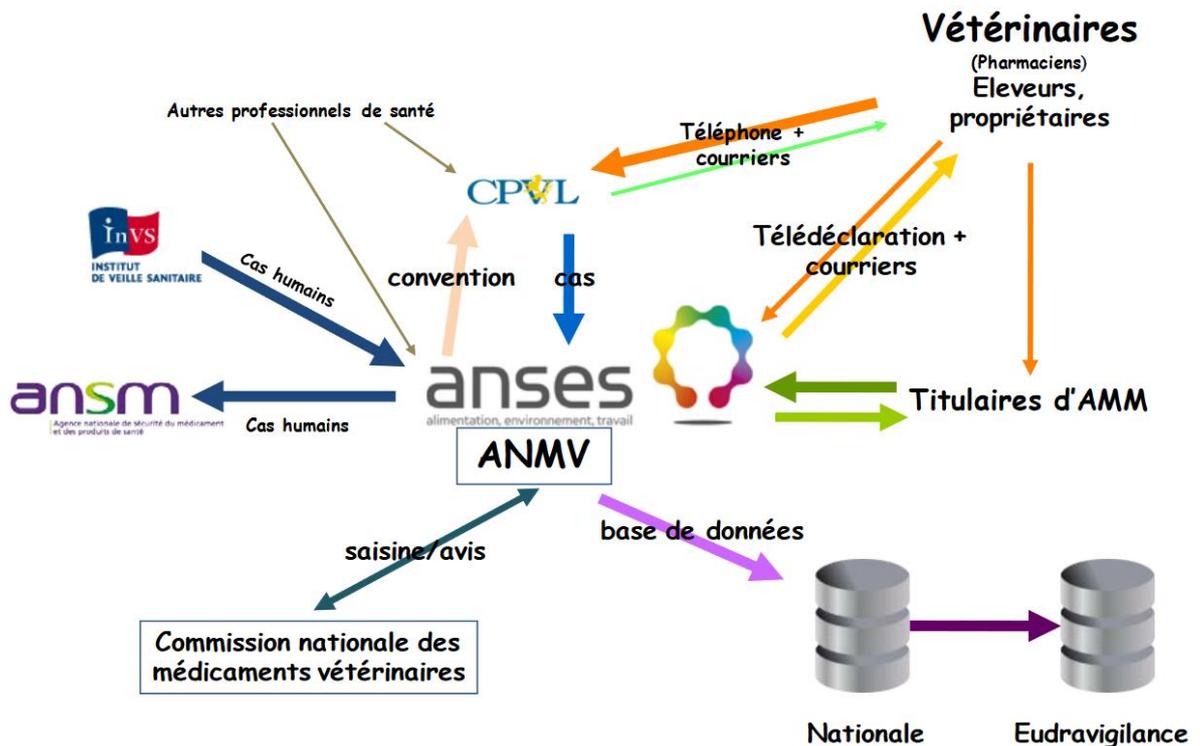


Figure 38 : Fonctionnement du système de pharmacovigilance en médecine vétérinaire (85)

L'ANMV, l'agence nationale du médicament vétérinaire au sein de l'ANSES, est le pilier central de la pharmacovigilance vétérinaire. Elle est l'autorité compétente française pour l'évaluation et la gestion du risque des médicaments vétérinaires en France. Elle reçoit, centralise et évalue toutes les déclarations reçues. Après contrôle de ces déclarations, l'ANMV les transmet dans la base européenne Eudravigilance. Pour les effets indésirables reportés chez l'homme, l'ANMV les transmet à l'ANSM. Les cas graves sont signalés aux titulaires d'AMM. (85)

Le CPVL est le second acteur principal participant à la pharmacovigilance vétérinaire. Une convention est réalisée entre VetAgro Sup et l'ANSES/ANMV. L'ANSES finance le CPVL. Le centre recueille, comme l'ANMV, les déclarations de pharmacovigilance vétérinaire et les analyse. Il reçoit principalement les déclarations d'effets indésirables par téléphone et y répond 24h/24, 7j/7, au téléphone et se charge de les transmettre à l'ANMV. Il collabore avec le centre national d'informations toxicologiques vétérinaires (CNITV).

Les titulaires d'AMM assurent la propre pharmacovigilance des médicaments vétérinaires qu'ils commercialisent. Ils sont dans l'obligation de signaler tous effets indésirables graves présumés sur l'être humain et l'animal dans les 15 jours. Pour les

effets indésirables graves inattendus, ils doivent être signalés à l'ANMV sans délai s'ils ont été identifiés dans un pays non-membre de la communauté européenne. (85)

Enfin, il ne faut ni oublier les vétérinaires et professionnels de santé, ni toute autre personne qui participe à la pharmacovigilance vétérinaire en signalant les différents effets indésirables rencontrés via les formulaires de pharmacovigilance transmis. Le système de pharmacovigilance vétérinaire repose sur ces notifications. Sans ces déclarants, il n'est pas possible à l'ANMV ni au CPVL d'avoir un suivi des médicaments vétérinaires après la mise sur le marché. Les vétérinaires ont obligation de déclarer tout effet indésirable grave rencontré chez un animal. Les déclarations de pharmacovigilance vétérinaire contribuent à un suivi du médicament après commercialisation, dans le but de surveiller s'il y a un quelconque problème avec celui-ci.

PARTIE 4 :
CONCLUSION

Lorsqu'une personne décide d'avoir un animal de compagnie, un chien ou un chat par exemple, un certain budget s'impose. Ce budget est consacré aux soins de l'animal, à l'alimentation, l'hygiène, visites chez le vétérinaire etc...

En officine, les demandes dans le domaine vétérinaire concernent majoritairement sur l'achat d'antiparasitaires externes et de vermifuges. Il n'est pas rare de retrouver des parasites chez les chiens et chats, en particulier des puces ou tiques. Il paraît essentiel pour le propriétaire de traiter rapidement leurs animaux. De nombreuses molécules sont disponibles pour traiter les antiparasitaires externes, sous différentes formes galéniques. D'anciennes molécules employées ont cessé d'être commercialisées du fait de leur rapport bénéfice/risque défavorable, et ont été remplacées par d'autres molécules appartenant à d'autres familles chimiques.

La perméthrine apparaît comme une molécule efficace, dans l'objectif de traiter ces parasites. Elle est fortement utilisée, car possède une action insecticide et acaricide complète. Néanmoins, elle n'est pas dénuée d'effets indésirables et est contre-indiquée chez les chats. Son utilisation est à proscrire.

Malgré de nouvelles règles d'étiquetage en 2007 et un communiqué de presse en 2013, les cas d'intoxications à la perméthrine chez les chats persistent. Il est essentiel de rappeler aux propriétaires d'animaux qu'un chat n'est pas un chien en miniature. Certains produits vendus pour traiter les antiparasitaires externes peuvent être administrés aux deux espèces, mais pas tous. Il est fondamental de lire les emballages, et pictogrammes présents sur les produits avant de les utiliser.

La perméthrine est une molécule reconnue pour ses puissantes propriétés insecticides et acaricides. Elle est considérée comme une des molécules principales permettant de traiter les antiparasitaires externes chez les animaux domestiques.

Les propriétaires se doivent d'être rigoureux lorsqu'ils possèdent plusieurs espèces au sein du même habitat. Ils ne doivent user de la perméthrine que sur les chiens en veillant à ce qu'ils soient séparés des chats le temps de l'administration, pour éviter un éventuel contact, qui pourrait entraîner une intoxication. Les principaux cas retrouvés sont l'application de spot-on par imprudence aux chats, normalement destinés aux chiens.

Le chat ayant un métabolisme différent du chien, dû à son défaut de glucuroconjugaison, élimine mal la perméthrine. Cette molécule est accumulée dans l'organisme et entraîne une toxicité importante. Elle se traduit par différents symptômes dont les principaux sont des convulsions sévères et des trémulations musculaires, à

traiter prioritairement. Plusieurs molécules sont disponibles afin de traiter ces symptômes. Il ne s'agit pas d'une intoxication à prendre à la légère. Si une exposition à la perméthrine a eu lieu, il est recommandé de consulter un vétérinaire en toute urgence.

En conclusion, l'achat de produits antiparasitaires externes doit être fait avec attention. L'acheteur s'assurera que les produits soient adaptés à la corpulence de l'animal et destinés aux espèces concernées sur l'emballage. Le vendeur, quant à lui, doit vérifier que le produit vendu soit bien compatible au profil de l'animal. En cas de doute, il peut demander l'avis du vétérinaire ou du pharmacien. A l'officine, le pharmacien a le devoir d'expliquer l'utilisation, la fonction du produit et de mettre en garde sur sa dangerosité. Il a un rôle fondamental de conseils.

Nous retiendrons que la perméthrine est une molécule formellement contre-indiquée chez les chats. Sur le marché, d'autres molécules traitant les parasites externes sont disponibles et tout aussi efficaces, et sous différentes formes. En alternative, le pharmacien peut conseiller l'imidaclopride (sous forme de collier) ou le fipronil (en spot-on par effet de surface)...

PARTIE 5 :

ANNEXES

FORME	NOM	MOLECULES	Cibles	POSOLOGIE
Colliers	SERESTO® (Bayer) collier chat et petit chien Grands chiens	Imidaclopride + fluméthrine	Chiens et chats : - Pucés : traitement et prévention (7-8 mois) - Tiques : traitement et prévention (8 mois) - Poux broyeurs : traitement	1 collier par animal
	PREVENCAT® PREVENDOG® Chien et grand chien (Virbac)	Dimpylate	Chiens et chats : - Pucés et tiques : traitement et prévention (200 jours tiques, 300 jours pucés)	
	SCALIBOR® (MSD) petit chien et chien moyen Grands chiens	Deltaméthrine	Chiens : - Tiques : prévention (6 mois) - Phlébotomes : prévention (5 mois) - Moustiques : prévention (6 mois) - Pucés : prévention (6 mois)	
Comprimés	PROGRAM®, P Program®, M Program® G (Elanco France)	Lufénuron	Chiens : - Pucés : traitement prophylactique de la multiplication par stérilisation des œufs	Chiens : 10mg/kg, 1 fois par mois au moment du repas - 2,5 à 7 kg : 1 comprimé de Program® P - 7 à 20kg : 1 comprimé de Program® M - 20 à 40kg : 1 comprimé de Program®G - >40kg : 2 comprimés de Program®G Première administration 2 mois avant la

				période habituelle des premières infestations et jusqu'à la fin de la période.
	NEXGARD® pour chien (Merial) 11 mg, 28mg, 68mg, 136mg	Afoxolaner	Chiens : <ul style="list-style-type: none">- Puces : traitement (pendant 5 semaines)- Tiques : traitement (pendant 4 semaines)	Chiens : une dose de 2.7-6,9mg par kg. <ul style="list-style-type: none">- 2 à 4kg : 1 comprimé à 11mg- >4 à 10kg : 1 comprimé à 28mg- >10 à 25kg : 1 comprimé à 68mg- > 25 à 50kg : 1 comprimé à 136mg- > 50kg : utiliser une association appropriée de comprimé de différent ou même dosage. Ne pas diviser les comprimés.
	CREDELIO® (Elanco France) pour chien 56mg, 112mg, 225mg, 450mg, 900mg	Lotilaner	Chiens : <ul style="list-style-type: none">- Puces : traitement (action persistante 1 mois)- Tiques : traitement (action persistante 1 mois)	Chiens : une dose de 20 à 43mg par kg. <ul style="list-style-type: none">- 1,3 à 2,5kg : 1 comprimé 56mg- 2,5 à 5,5kg : 1 comprimé de 112mg- 2,5 à 11kg : 1 comprimé de 225mg- 11 à 22kg : 1 comprimé de 450mg- 22 à 45kg : 1 comprimé de 900mg- >45kg : utiliser une association appropriée de comprimés
	CREDELIO® (Elanco France) pour chat 12mg, 48mg	Lotilaner	Chats : <ul style="list-style-type: none">- Puces : traitement (action persistante 1 mois)- Tiques : traitement (action persistante 1 mois)	Chats : <ul style="list-style-type: none">- 0,5 à 2kg : 1 comprimé à 12mg- 2 à 8kg : 1 comprimé à 48mg
	SIMPARICA® (Zoetis) pour chien 5mg, 10mg, 20mg, 40mg, 80mg,	Sarolaner	Chiens : <ul style="list-style-type: none">- Tiques : traitement (action persistante au	Chiens : 2 à 4mg/kg <ul style="list-style-type: none">- 1,3 à 2,5kg : 1 comprimé de 5mg

	120mg		moins 5 semaines) - Puces : traitement (action persistante au moins 5 semaines) - Agents de la gale (S.scabiei, O.cynotis, D.canis)	- 2,5 à 5kg : 1 comprimé à 10 mg - 5 à 10kg : 1 comprimé à 20mg - 10 à 20kg : 1 comprimé à 40mg - 20 à 40kg : 1 comprimé à 80mg - 40 à 60kg : 1 comprimé à 120mg - >60kg : utiliser une association appropriée de comprimés
	CAPSTAR® (Elanco France) 11,4 mg, 57mg	Nitenpyram	Chiens et chats : - Puces : traitement	Chats et petits chiens de 1 à 11kg : - 1 comprimé de 11,4mg Chien de 11,1 à 57kg : - 1 comprimé de 57mg Chien >57kg : - 2 comprimés de 57mg
	COMFORTIS® (Elanco France) chats et chiens 140mg, 180mg, 270mg, 425mg 665mg, 1040mg, 1620mg pour chiens	Spinosad	Chiens et chats : - Puces : traitement et prévention (4 semaines)	Chiens : 45 à 79mg/kg - 2,1 à 3kg : 1 comprimé de 140mg - 3,1 à 3,8kg : 1 comprimé de 180mg - 3,9 à 6kg : 1 comprimé de 270mg - 6,1 à 9,4kg : 1 comprimé de 425mg - 9,5 à 14,7 : 1 comprimé de 665mg - 14,8 à 23,1kg : 1 comprimé de 1040mg - 23,2 à 36kg : 1 comprimé de 1620mg - 36,1 à 50,7kg : 1 comprimé 665mg +1 à 1620mg - 50,8 à 72kg : 2 comprimés à 1620mg

				<p>Chats : 50 à 75mg/kg</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1,9 à 2,8kg : 1 comprimé à 140mg - 2,9 à 3,6kg : 1 comprimé à 180mg - 3,7 à 5,4kg : 1 comprimé à 270mg - 5,5 à 8,5kg : 1 comprimé de 425mg
Shampoings	PULVEX® (Msd) pour chiens	Perméthrine	<p>Chiens :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pucés, tiques, poux, aoutat : traitement 	Possibilité de diluer le shampoing avec 20 parties d'eau pour application directe sur le pelage.
Solutions externes (bains, lotions...)	ECTODEX® (Msd) pour chiens	Amitraz	<p>Chiens :</p> <ul style="list-style-type: none"> - D.canis : traitement 	Imprégner la totalité du pelage avec la solution. Ne pas rincer. Répéter le traitement tous les 5-7jours jusqu'à disparition de Demodex.
	DIMPYGAL® (Qalian) pour bovins, ovins, caprins, porcins et chiens	Dimpylate	<p>Bovins, ovins, caprins, porcins et chiens :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pucés, poux, tiques, gales et mélophages : traitement 	<p>Chiens :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5mL/par litre d'eau tiède pour un bain - 5mL dans ½ Litre d'eau tiède en lotion
Solutions/suspensions buvables (orales)	PROGRAM® F Program® GF (Elanco France)	Lufénuron	<p>Chat :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pucés : traitement prophylactique de la multiplication par stérilisation des œufs 	<p>Chats : 30mg/kg, 1 fois par mois au moment du repas</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0,8 à 4,5kg : 1 ampoule Program® F - >4,5kg : 1 ampoule Program® GF <p>Première administration 2 mois avant la période habituelle des premières infestations et jusqu'à la fin de la période.</p>

Spot-on à action systémique	BRAVECTO® Spot-on chat (Msd) petite, moyenne et grande taille	Fluralaner	Chats : - Pucés et tiques : traitement (12 semaines)	Chats : - 1,5 à 2,8kg : 1 applicateur chat petite taille - 2,8 à 6,25kg : 1 applicateur chat moyenne taille - 6,25 à 12,5kg : 1 applicateur chat grande taille - >12,5kg : association de 2 applicateurs qui se rapproche le plus du poids corporel.
	STRONGHOLD® PLUS 15mg/2.5mg, 30mg/5mg, 60mg/10mg	Sarolaner + Sélamectine	Chats : - Pucés et tiques : traitement et prévention pendant 5 semaines - Gale des oreilles : traitement - Poux broyeur : traitement - Nématodes : traitement contre ascaris et ankylostomes - Prévention de la dirofilariose	Chats : - <2.5mg : 1 pipette 15mg/2.5mg - 2.5 à 5kg : 1 pipette à 30mg/5mg - 5 à 10kg : 1 pipette à 60mg/10mg
	PRAC-TIC® (Elanco France) pour chiens 56.25mg pipette de 0.45mL, 137.5mg pipette de 1.1mL, 275mg pipette de 2.2mL, 625mg pipette de 5mL	Pyriprole	Chiens : - Pucés : traitement et prévention (4 semaines minimum) - Tiques : traitement et prévention (4 semaines)	Chiens : dose minimale 12,5mg/kg soit 0,1mL par kg - 2 à 4,5kg : 1 pipette de 0,45mL - 4,5 à 11kg : 1 pipette de 1,1mL - 11 à 22kg : 1 pipette de 2,2mL - 22 à 50kg : 1 pipette de 5mL - >50kg : utiliser une combinaison appropriée de pipettes
Spot-on par effet de	ADVANTAGE® chat et lapin (Bayer) 40 (<4kg) et 80 (>4kg)	Imidaclopride	Chats : - Pucés : traitement et prévention (3-4	Chez les chats et lapins : - <4kg : 1 pipette de 0.4 mL

surface			semaines)	<p>Avantage 40</p> <ul style="list-style-type: none"> - >4kg : 1 pipette de 0.4 mL <p>Avantage 80</p>
	ADVANTIX® (Bayer) pour chiens	Imidaclopride+ perméthrine	<p>Chiens :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pucés : traitement et prévention (4 semaines) - Poux broyeur : traitement - Tiques : traitement et prévention (4 semaines) - Moustiques : action répulsive (2-4 semaines) - Phlébotomes : action répulsive (2-3 semaines) 	<p>Chiens : 10mg d'imidaclopride et 50mg de perméthrine/kg</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1,5 à 4kg : 1 pipette Advantix® très petit chien (0,4mL) - > 4 à 10kg : 1 pipette Advantix® petit chien (1mL) - >10 à 25kg : 1 pipette Advantix chien moyen (2,5mL) - >25 à 40kg : 1 pipette Advantix® grand chien (4mL)
	VECTRA® 3D solution spot on pour chiens (Ceva)	Dinotéfurane+Perméthrine+pyriproxifène	<p>Chiens :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pucés : traitement et prévention (1 mois) + empêche la multiplication des pucés pendant 2 mois) - Tiques : traitement et action répulsive (1 mois) - Phlébotomes, moustiques : action répulsive (1 mois) 	<p>Chiens : dose minimale recommandée : 0,12ml/kg</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1,5 à 4kg : 1 applicateur jaune de 0,8mL (en 1 point) - 4 à 10kg : 1 applicateur vert de 1,6mL (en 2 points) - 10 à 25kg : 1 applicateur bleu de 3,6mL (en 3 points) - 25 à 40kg : 1 applicateur violet de 4,7mL (en 3 points) - >40kg : 1 applicateur rouge de 8mL (en 4 points) <p>Chats : dose minimale recommandée : 42,3mg dinotéfurane et 4,23mg/kg</p>

	VECTRA® Felis (Ceva)	Dinotéfurane+pyripr oxyfène	Chats : - Pucés : traitement et prévention (1 mois) + empêche la multiplication des pucés dans l'environnement (3 mois)	pyriproxifène
	ACTIVYL (Virbac) pour chat petite taille, grande taille ACTIVYL® Tick plus pour chiens petite taille, moyenne taille, grande taille	Indoxacarb Indoxacarb+ Permethrine	Chats : - Pucés : traitement et prévention (4 semaines minimum) Chiens : - Pucés : traitement (4 semaines) - Tiques : traitement (5 semaines)	Chats : 0,129ml/kg (=25mg/kg d'indoxacarbe) - Jusque 4kg : 1 pipette chat petite taille - >4kg : 1 pipette chat grande taille Chiens : 0,1 mL/kg (= 15mg/kg d'indoxacarbe et 48mg/kg de perméthrine) - De 5,1 à 10kg : 1 pipette pour chiens de petite taille (1mL) - 10,1 à 20kg : 1 pipette pour chiens de moyenne taille (2mL) - 20,1 à 40kg : 1 pipette pour chiens de grande taille (4mL)
	EFFIPRO® Spot-on (Virbac) ELIMINALL (Zoetis) FIPROSPOT ® (Ceva) FLEVOX ® (Vétoquinol)	Fipronil	Chiens : - Pucés, tiques : traitement, jusque 8 semaines pour les pucés et 4 pour les tiques	Exemple pour EFFIPRO® : - 10 à 20kg : 1 pipette pour chiens moyens - 20 à 40kg : 1 pipette pour grands chiens - >60kg : 2 pipettes pour grands

	FRONTLINE® (Merial) STRECTIS® (Ceva)			chiens
	FRONTLINE® Combo Spot-on pour chiens, chats, furets	Fipronil+methoprène	Chiens : - Pucés : traitement + prévention de la multiplication des pucés (8 semaines) - Tiques : traitement (4 semaines) - Poux broyeurs : traitement Chats : - Pucés : traitement+ prévention (4 semaines) - Tiques : traitement (2 semaines) - Poux broyeurs : traitement	Chiens : - 2 à 10kg : 1 pipette de 0.67mL - 10 à 20kg : 1 pipette de 1.34mL - 20 à 40kg : 1 pipette de 2.68mL - >40kg : 1 pipette de 4.02mL Chats : dose minimale recommandée de 1 pipette de 0.5mL
	EFFIPRO DUO ® (Virbac) spot-on 50mg/60mg pour chats, 1 pipette de 0.5mL 67mg/20mg pour petits chiens, 1 pipette de 0.67mL 134mg/40mg pour chiens moyens, 1 pipette de 1.34mL 268mg/80mL, 1 pipette de 2.68mL 402mg/120mg, 1 pipette de	Fipronil+Pyriproxifène	Chiens : - Pucés : traitement et prévention (7 semaines) + prévention multiplication des pucés pendant 12 semaines - Tiques : traitement (persistance jusque 2 semaines) Chats : - Pucés : traitement et prévention (5 semaines) + prévention de la multiplication	Chiens : - 2 à 10kg : 1 pipette de 0.67mL - 10 à 20kg : 1 pipette de 1.34mL - 20 à 40kg : 1 pipette de 2.68mL - 40 à 60kg : 1 pipette de 4.02mL - >60kg : Utiliser la combinaison de pipettes appropriée Chats : - 1 à 6kg : 1 pipette de 0.5mL - 6.1 à 12kg : 2 pipettes de 0.5mL

	4.02mL		des puces pendant 12 semaines - Tiques : traitement (persistance jusque 1 semaine)	
	CERTIFECT® (Merial) pour chiens	Fipronil+Méthoprène+Amitraz	Chiens : - Tiques : traitement et prévention (5 semaines) - Poux broyeurs : traitement - Puces : traitement et prévention (5 semaines) + prévention de l'environnement	Chiens : - 2 à 10kg : 1 pipette de 1.07mL - 10 à 20kg : 1 pipette de 2.14mL - 20 à 40kg : 1 pipette de 4.28mL - 40 à 60kg : 1 pipette de 6.42mL - >60kg : utiliser une association appropriée de 2 pipettes
	EFFITIX® (Virbac) FRONTLINE® tri-act spot on pour chiens (Merial)	Fipronil+ Permethrine	Chiens : - Puces : traitement et prévention (4 semaines) - Tiques : traitement et prévention (4 semaines) - Activité répulsive contre phlébotomes (3 semaines), et contre les moustiques Culex, Aedes (4 semaines) - Activité répulsive et traitement sur les mouches d'étable pendant 5 semaines	Exemple pour FRONTLINE® Tri-act pour chiens : 0.1ml/kg - 2 à 5kg : 1 pipette de 0.5mL - 5 à 10kg : 1 pipette de 1 mL - 10 à 20kg : 1 pipette de 2 mL - 20 à 40kg : 1 pipette de 4mL - 40 à 60kg : 1 pipette de 6mL
Spray en pompe doseuse/pulvérisateurs	EFFIPRO® 2.5 mg/ml (Virbac) ELIMINALL® 2.5 mg/ml (Zoetis) FLEVOX® 2.5 mg/ml (Vétoquinol) FRONTLINE (Merial)	Fipronil	Chiens et chats : - Puces, tiques, et poux broyeurs : traitement - Action persistante jusqu'à 6 semaines pour chats et 3 mois chez les chiens pour les puces et poux. 4 semaines contre les tiques pour chiens et chats.	Chiens et chats : 3 à 6ml/kg selon la longueur des poils - Exemple : un flacon de 100mL, permet de traiter 4 à 8 fois un chat de 4kg ou 3 fois un chien de 10kg. Nombre de pulvérisations par kg : 6 à 12.

	DEFENDOG® (Virbac)	Perméthrine	Chiens : - Pucés et tiques : traitement, protection de réinfestation 60 jours pucés et 30 jours pour les tiques.	Chiens : 5 mL/kg en une application, soit environ 4 pulvérisations par kg.
	DUOWIN® (Virbac) pour chiens	Perméthrine + pyriproxifène	Chiens : - Pucés : traitement et prévention (4 semaines), + limite les réinfestations pendant 8 semaines - Tiques : prévention (4 semaines)	Chiens : 200mg de perméthrine et 1,6mg de pyriproxifène par kg. - <7,5kg : 1 tube de 2mL pour 4kg de poids corporel - 7,5 à 15kg : 1 tube de 4mL pour 8kg de poids corporel - >15kg : 1 tube de 8mL pour 16kg de poids corporel
Suspensions injectables	PROGRAM® 80 (Elanco France) pour chats	Lufénuron	Chats : - Pucés : prévention de la multiplication des des pucés et stades larvaires pendant 6 mois	Chats : en voie SC pour > 4kg, 1 seringue

Fiche de déclaration de pharmacovigilance vétérinaire

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Déclaration à envoyer à :
cpvl@vetagro-sup.fr
 Centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon (CPVL)
 VetAgro Sup
 Campus Vétérinaire de Lyon
 1 Avenue Bourgelat
 69280 Marcy L'Etoile
 Tél. 04 78 87 10 40 - Fax 04 78 87 45 85

Pharmacovigilance
Médecine individuelle
 Déclaration d'événement indésirable
chez l'animal
 susceptible d'être dû
 à un médicament vétérinaire

Art. R. 5141-103 à R. 5141-105-1 du Code de la santé publique



ANSES
 agence nationale de sécurité sanitaire
 alimentation, environnement, travail
Connaître, évaluer, protéger

Type d'événement Effet indésirable Manque d'efficacité Résidus Environnement Agent infectieux

A - Déclarant (Les coordonnées du déclarant sont requises pour permettre, si nécessaire, de compléter l'information) * Champs obligatoires

Profession Vétérinaire Pharmacien Autre Autre, précisez

Nom* Prénom*

Adresse

Ville* Code postal*

Téléphone Courriel

ou cachet du déclarant

B - Propriétaire de l'animal

Nom* (3 premières lettres)

Prénom* (première lettre)

Code postal*

C - Animal ou animaux traité(s) ou exposé(s)

Nombre total d'animaux traités Nombre d'animaux concernés par l'événement indésirable Nombre d'animaux concernés morts

Espèce* Race Sexe mâle femelle stérilisé(e)

Type de production Laitière viande Physiolgie Gestation Allaitement / lactation

Poids moyen (kg) Âge ou fourchette d'âge Identification

Administration à titre : curatif Préventif Autre

Préciser le diagnostic ou les symptômes traités

État de santé avant le traitement Bon Correct Mauvais Critique Non connu

D - Médicament(s) administrés AVANT l'événement (si le nombre de produits est supérieur à 3, merci de dupliquer le formulaire)

	Médicament 1	Médicament 2	Médicament 3
Nom du médicament (ND)* <small>nom complet tel que mentionné dans l'AMM</small>			
Laboratoire pharmaceutique <small>(titulaire de l'AMM)</small>			
Présentation (Forme pharmaceutique et concentration)			
N° d'AMM (FR/V/... ou EU/...)			
N° de lot fabricant			
Date de péremption			
Voie et site d'administration utilisés			
Dose, fréquence			
Début du traitement (date et heure)			
Durée du traitement (ou date de fin)			
Administré par	<input type="radio"/> Vétérinaire <input type="radio"/> Propriétaire <input type="radio"/> Autre	<input type="radio"/> Vétérinaire <input type="radio"/> Propriétaire <input type="radio"/> Autre	<input type="radio"/> Vétérinaire <input type="radio"/> Propriétaire <input type="radio"/> Autre
Déjà administré auparavant ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas
Si oui, y avait-il une réaction ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas



E - Chronologie

Date du constat de l'évènement*	Délai entre le début du traitement et l'évènement (en minutes, heures ou jours)	Durée de l'évènement (en minutes, heures ou jours)

F - Evolution	mort	euthanasie	guérison avec séquelles	guérison sans séquelle	inconnue	en cours
nombre d'animaux						
date						

G - Description de l'évènement*

Description de la séquence des événements y compris l'administration de médicaments, des signes cliniques survenus suite au traitement, de leur sévérité et toute autre information utile.

événements

H - Traitement entrepris à l'apparition de l'évènement

Mesures thérapeutiques et sanitaires lors de la découverte des signes d'alerte

	Médicament 1	Médicament 2	Médicament 3
Arrêt du médicament	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Ne sait pas <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Sans objet	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Ne sait pas <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Sans objet	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Ne sait pas <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Sans objet
Si oui, les signes ont-ils disparu après l'arrêt du médicament ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non

Autres mesures thérapeutiques

I - Investigations

Examens complémentaires, diagnostic de confirmation, autopsie, ...

J - Avis sur le cas

	Médicament 1	Médicament 2	Médicament 3	Commentaires
Rôle du médicament	<input type="radio"/> Probable <input type="radio"/> Possible <input type="radio"/> Douteux	<input type="radio"/> Probable <input type="radio"/> Possible <input type="radio"/> Douteux	<input type="radio"/> Probable <input type="radio"/> Possible <input type="radio"/> Douteux	

Souhaitez-vous recevoir l'évaluation du Centre de pharmacovigilance vétérinaire ? Oui Non

Nom du déclarant, date et signature

Merci pour votre déclaration.

L'Anses, représentée par son directeur général, est responsable d'un traitement de données à caractère personnel destiné à enregistrer et exploiter les déclarations d'événements indésirables relevant du périmètre de la pharmacovigilance vétérinaire défini aux articles R.5141-24 à R.5141-110 du Code de la santé publique). Le délégué à la protection des données et le directeur des affaires juridiques (astaine-dj@anses.fr). Les données sont conservées pour une durée de 10 ans. Conformément aux dispositions du Règlement (UE) 2016/679 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (RGPD) et de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de limitation et dans certains cas d'effacement relatif aux informations qui vous concernent. Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant. Les informations vous concernant sont transmises au département pharmacovigilance de l'ANSV. Elles sont également transmises aux entreprises exploitant les médicaments concernés. Vous pouvez solliciter sur informations vous concernant en vous adressant à zaccphv@anses.fr. Les vétérinaires et professionnels de santé amenés, pour les besoins d'une déclaration, à utiliser des données à caractère personnel appartenant à des tiers (propriétaire d'un animal), incident concernent un être humain), doivent informer ces derniers des droits (informatique et libertés dont ils bénéficient et des modalités d'exercice précitées.

PARTIE 6 :
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. FACCO. Les chiffres pour tout savoir sur le marché du petfood [Internet]. [cité 31 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.facco.fr/les-chiffres/>
2. 30 millions d'amis. Les 4 intoxications les plus fréquentes chez les animaux [Internet]. [cité 31 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.30millionsdamis.fr/actualites/article/11994-les-4-intoxications-les-plus-frequentes-chez-les-animaux/>
3. Cadiergues MC, Deloffre P, Franc M. Répartition des espèces de puces rencontrées chez le chat en France. *Revue Méd Vét.* 2000;151:4.
4. Lance A, Durden N, Hinkle C. Ctenocephalides Felis - Medical and veterinary entomology [Internet]. 2019 [cité 23 déc 2019]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/topics/immunology-and-microbiology/ctenocephalides-felis>
5. Rust MK. Advances in the control of Ctenocephalides felis (cat flea) on cats and dogs. *Trends in Parasitology.* 1 mai 2005;21(5):232-6.
6. Clinique vétérinaire Valmont. L'infestation de puces [Internet]. [cité 30 déc 2019]. Disponible sur: <http://www.cvvalmont.com/services/fiches/puces/>
7. ESCCAP - European Scientific Counsel Companion Animal Parasites. Lutte contre les ectoparasites chez le chien et chat [Internet]. 2011. Disponible sur: https://www.esccap.org/uploads/docs/n90ao2fc_6spukr7k_escapch_gl_ecto_1_f_def_070411.pdf
8. Bensignor E, Darmon C. Connaître la peau du chien et ses maladies. *Med'com.* Vol. 1. 2013. 120 p.
9. Euzely J, Bourdoiseau G, Chauve C, Chabaud A. Dictionnaire de parasitologie médicale et vétérinaire. Tec & Doc Lavoisier Editions médicales internationales. Vol. 1. 2005. 492 p.
10. Diesel A. Cutaneous hypersensitivity dermatoses in the feline patient: a review of allergic skin disease in cats. *Vet Sci.* 9 mai 2017;4(2):10.
11. Bordeau W. Atlas des parasites cutanés du chien et du chat. *Med'com.* Vol. 1. 2000. 154 p.
12. Shanks DJ, Rowan TG, Jones RL, Watson P, Murphy MG, Smith DG, et al. Efficacy of selamectin in the treatment and prevention of flea (Ctenocephalides felis felis) infestations on dogs and cats housed in simulated home environments. *Veterinary Parasitology.* 23 juill 2000;91(3):213-22.
13. EID Atlantique. Le cycle de vie du moustique par l'établissement Interdépartemental pour la Démoustication du littoral Atlantique [Internet]. [cité 29 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.eidatlantique.eu/page.php?P=144>
14. Rodhain F. Les maladies à vecteur. Presses Universitaires de France-PUF. 1999. 127 p. (Que sais-je; vol. 1).
15. OMS. Chapitre 1: moustiques et autres diptères piqueurs [Internet]. Disponible sur: https://www.who.int/docstore/water_sanitation_health/Documents/vecteurs/007to194.pdf

16. Rioux JA, Aboulker JP, Lanotte G, Killick-Kendrick R, Martini-Dumas A. Écologie des leishmanioses dans le sud de la France. *Annales de Parasitologie Humaine et Comparée*. 1985;60(3):221-9.
17. Bensignor E, Germain P-A, Gardini F. Guide pratique de dermatologie du chien et du chat. *Med'com*. Vol. 1. 2014. 352 p.
18. Bajer A, Rodo A, Mierzejewska EJ, Tołkacz K, Welc-Faleciak R. The prevalence of *Dirofilaria repens* in cats, healthy dogs and dogs with concurrent babesiosis in an expansion zone in central Europe. *BMC Vet Res*. 2016;12(1):10.
19. Laizeau H. Dictionnaire des médicaments vétérinaires et des produits de santé animale commercialisés en France. Les éditions du « point vétérinaire ». Vol. 1. 2018. 2707 p.
20. Franc M. Poux et méthodes de lutte. 1994;13.
21. Kalumet licence CC. *Linognathus setosus* pou piqueur du chien [Internet]. [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.esccap.fr/arthropodes/poux-chien-chat.html>
22. A.R Walker. *Felicola subrostratus* [Internet]. [cité 26 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.esccap.fr/recherche-avancee/felicola-subrostratus.html>
23. ESCCAP - European Scientific Counsel Companion Animal Parasites. Life Cycles : control of ectoparasites in dogs and cats [Internet]. [cité 20 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.esccap.org/life-cycles/gl3/>
24. European Centre for Disease Prevention and Control. *Ixodes ricinus* - current known distribution: July 2019 [Internet]. 2019 [cité 23 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/ixodes-ricinus-current-known-distribution-july-2019>
25. Gray, Nernario. Portrait d'une tique [Internet]. 2017 [cité 28 déc 2019]. Disponible sur: <http://www.inra.fr%2FGrand-public%2FAlimentation-et-sante%2FTous-les-dossiers%2FMaladie-de-Lyme-et-infections-a-tiques%2FABC-de-la-tique%2F%28key%29%2F0>
26. Peres-Eid C. Les tiques: identification, biologie, importance médicale et vétérinaire. *Tec & Doc Lavoisier*. Vol. 1. 2007. 316 p.
27. Simon LV, West B, McKinney WP. Tick Paralysis. In: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. 2019 [cité 3 janv 2020]. p. 1. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470478/>
28. Solano-Gallego L, Sainz Á, Roura X, Estrada-Peña A, Miró G. A review of canine babesiosis: the European perspective. *Parasit Vectors*. 2016;9:18.
29. Sainz Á, Roura X, Miró G, Estrada-Peña A, Kohn B, Harrus S, et al. Guideline for veterinary practitioners on canine ehrlichiosis and anaplasmosis in Europe. *Parasit Vectors*. 2015;8:20.
30. Kewish KE, Appleyard GD, Myers SL, Kidney BA, Jackson ML. *Mycoplasma haemofelis* and *Mycoplasma haemominutum* detection by polymerase chain reaction in cats from Saskatchewan and Alberta. *Can Vet J*. sept 2004;45(9):749-52.
31. CDC-Centers for Disease Control and. Scabies - Biology [Internet]. 2019 [cité 29 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/parasites/scabies/biology.html>

32. Sivajothi S, Sudhakara Reddy B, Rayulu VC, Sreedevi C. Notoedres cati in cats and its management. J Parasit Dis. 2015;39(2):303-5.
33. Mueller RS, Bensignor E, Ferrer L, Holm B, Lemarie S, Paradis M, et al. Treatment of demodicosis in dogs: 2011 clinical practice guidelines. Veterinary Dermatology. 2012;23(2):86-93.
34. Pangui LJ. Gales des animaux domestiques et méthodes de lutte. 1994;21.
35. Ecole Nationale de veterinaire de Lyon. Dermatologie parasitaire du chien- Demodex [Internet]. [cité 3 mars 2019]. Disponible sur: http://www2.vetagro-sup.fr/etu/dermato/maladies/dmdx_mala.htm
36. ESCCAP - European Scientific Counsel Companion Animal Parasites. Trombiculidés : aoûtats et straelensiose [Internet]. [cité 28 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.esccap.fr/arthropodes/aoutats-et-straelensiose.html>
37. Tudor P, Fernoaga C, Tudor N. Trombiculosis in cats due to neotrombicula autumnalis larvae: the first report in romania. J Anim Plant Sci. 2015;5:1496-8.
38. ESCCAP - European Scientific Counsel Companion Animal Parasites. Cheyletiellose du chien, du chat et du lapin - Cheyletiella [Internet]. [cité 30 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.esccap.fr/arthropodes/cheyletielles-cheyletiellose.html>
39. Chailleux N, Paradis M. Efficacy of selamectin in the treatment of naturally acquired cheyletiellosis in cats. Can Vet J. oct 2002;43(10):767-70.
40. Bernigaud C, Monsel G, Delaunay P, Do-Pham G, Foulet F, Botterel F, et al. Principales parasitoses cutanées : mise au point. La Revue de Médecine Interne. 2017;38(1):17-27.
41. Kazemi M, Tahmasbi AM, Valizadeh R, Naserian AA, Soni A. Organophosphate pesticides: A general review. 2012;2:512-22.
42. Wikipedia. Formulation chimique. In [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Diazinon&oldid=148541250>
43. Fukuto TR. Mechanism of Action of Organophosphorus and Carbamate Insecticides. 1990;87:245-54.
44. ANSES. L'Anses retire l'autorisation de mise sur le marché de certains colliers antiparasitaires destinés aux animaux de compagnie. 2012;5.
45. Testud F, Grillet J-P. Insecticides organophosphorés, carbamates, pyréthriinoïdes de synthèse et divers. 2007;2:1-24.
46. Schleier III JJ, Peterson RKD. CHAPTER 3: Pyrethrins and Pyrethroid Insecticides. In: Lopez O, Fernandez-Bolanos J, éditeurs. Green Chemistry Series. Cambridge: Royal Society of Chemistry; 2011. p. 94-131.
47. Puyt J-D, Pouliquen H. Médicaments antiparasitaires - Source personnelle. 2016.
48. Matsuo N, Campbell PJ, éditeurs. Pyrethroids: from chrysanthemum to modern industrial insecticide. Springer. 2012. 224 p.

49. Chrustek A, Holyńska-Iwan I, Dziembowska I, Bogusiewicz J, Wróblewski M, Cwynar A, et al. Current Research on the Safety of Pyrethroids Used as Insecticides. *Medicina*. 2018;54(4):15.
50. Simon-Delso N, Amaral-Rogers V, Belzunces LP, Bonmatin JM, Chagnon M, Downs C, et al. Systemic insecticides (neonicotinoids and fipronil): trends, uses, mode of action and metabolites. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2015;22:5-34.
51. Jeschke P, Nauen R. Neonicotinoids—from zero to hero in insecticide chemistry. *Pest Management Science*. 2008;64(11):1084-98.
52. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority. Safety of Fipronil in Dogs and Cats: a review of literature. 2011;1:21.
53. del Pino J, Moyano-Cires PV, Anadon MJ, Díaz MJ, Lobo M, Capo MA, et al. Molecular Mechanisms of Amitraz Mammalian Toxicity: A Comprehensive Review of Existing Data. *Chem Res Toxicol*. 15 juin 2015;28(6):1073-94.
54. Costa LG, Wu DS, Olibet G, Murphy SD. Formamidine pesticides and alpha2-adrenoceptors: Studies with amitraz and chlordimeform in rats and development of a radioreceptor binding assay. *Neurotoxicology and Teratology*. 1989;11(4):405-11.
55. Paradis M. New Approaches to the Treatment of Canine Demodicosis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. nov 1999;29(6):1425-36.
56. Fourie J, Dumont P, Halos L, Beugnet F, Pollmeier M. Efficacy of a topical application of Certifect® (fipronil 6.26% w/v, amitraz 7.48% w/v, (S)-methoprene 5.63% w/v) for the treatment of canine generalized demodicosis. *Parasite*. 2013;20:6.
57. Huang K, Xia L, Zhang Y, Ding X, Zahn JA. Recent advances in the biochemistry of spinosyns. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2009;82(1):13-23.
58. Kirst HA. The spinosyn family of insecticides: realizing the potential of natural products research. *J Antibiot. mars* 2010;63(3):101-11.
59. Silver K, Dong K, Zhorov BS. Molecular Mechanism of Action and Selectivity of Sodium Channel Blocker Insecticides. *Curr Med Chem*. 2017;24(27):2912-24.
60. European Medicines Agency. Résumé du rapport européen public d'évaluation (EPAR) - ProMeris duo [Internet]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/promeris-duo-epar-summary-public_fr.pdf
61. Silver KS, Song W, Nomura Y, Salgado VL, Dong K. Mechanism of action of sodium channel blocker insecticides (SCBIs) on insect sodium channels. *Pestic Biochem Physiol*. 1 juin 2010;97(2):87-92.
62. European Medicines Agency. RCP de l'indoxacarbe Activyl [Internet]. 2011. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/activyl-epar-product-information_fr.pdf
63. European Medicines Agency. Summary of product characteristics Annex I Afoxolaner [Internet]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181018142579/anx_142579_en.pdf

64. Toutain CE, Seewald W, Jung M. Pharmacokinetics of lotilaner following a single oral or intravenous administration in cats. *Parasit Vectors*. 2018;11:7.
65. McTier TL, Chubb N, Curtis MP, Hedges L, Inskeep GA, Knauer CS, et al. Discovery of sarolaner: A novel, orally administered, broad-spectrum, isoxazoline ectoparasiticide for dogs. *Veterinary Parasitology*. 2016;222:3-11.
66. Junquera P, Hosking B, Gameiro M, Macdonald A. Benzoylphenyl ureas as veterinary antiparasitics. An overview and outlook with emphasis on efficacy, usage and resistance. *Parasite*. 2019;26:33.
67. Gangishetti U, Breitenbach S, Zander M, Saheb SK, Müller U, Schwarz H, et al. Effects of benzoylphenylurea on chitin synthesis and orientation in the cuticle of the *Drosophila* larva. *European Journal of Cell Biology*. 2009;88(3):167-80.
68. Bowers WS. Insect hormones and their derivatives as insecticides. *Bull World Health Organ*. 1971;44(1-2-3):379-89.
69. Jones I, Brunton E, Burgess I. 0.4% Dimeticone spray, a novel physically acting household treatment for control of cat fleas. *Veterinary Parasitology*. 2014;199(1-2):99-106.
70. ANSES. Surveillance des médicaments vétérinaires post AMM en 2017 [Internet]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/Surveillance%20des%20medicaments%20veterinaires%20post%20AMM%20en%202017.pdf>
71. ANSES. Bulletin des vigilances en juin 2019. Disponible sur: https://vigilances.anses.fr/sites/default/files/VigilAnsesN8_Juin2019_0.pdf
72. ANSES. Pharmacovigilance vétérinaire : Les principaux événements 2013 en matière d'effets indésirables des médicaments vétérinaires et de surveillance du marché - Rapport annuel. 2013;68.
73. Bégon E. Pharmacovigilance vétérinaire: le système français de pharmacovigilance et les principaux événements 2012 en matière d'effets indésirables- rapport annuel. 2013;1:72.
74. Goulin M. La perméthrine à usage vétérinaire : origine, mécanismes d'action, effets toxiques, et implication du pharmacien. Angers; 2016.
75. Anadón A, Martínez-Larrañaga MR, Martínez MA. Use and abuse of pyrethrins and synthetic pyrethroids in veterinary medicine. *The Veterinary Journal*. 2009;182(1):7-20.
76. Wang X, Martínez M-A, Dai M, Chen D, Ares I, Romero A, et al. Permethrin-induced oxidative stress and toxicity and metabolism. A review. *Environmental Research*. 2016;149:86-104.
77. Uniforms NRC (US) S to RPT from M. 3 Pharmacokinetics of Permethrin. National Academies Press (US); 1994. 1 p.
78. Kohlahauer M. Spécificités pharmacologiques du chat appliquées à la gestion de la douleur [Internet]. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.capdouleur.fr/blog-veille-scientifique-thierry/2018/12/20/xy0961os6wngc6lennhzigukf7lehm-s7g3j-5t5kb-xbglw-7hbcj-f5xd4-bysxj-xpett-jhnfm-5asye>

79. Boland LA, Angles JM. Feline permethrin toxicity: Retrospective study of 42 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2010;12(2):61-71.
80. Shafer TJ, Meyer DA, Crofton KM. Developmental Neurotoxicity of Pyrethroid Insecticides: Critical Review and Future Research Needs. *Environ Health Perspect*. févr 2005;113(2):123-36.
81. Peterson ME, Talcott PA. *Small Animal Toxicology*. Elsevier Health Sciences; 2005. 1228 p.
82. Chrustek A, Hołyńska-Iwan I, Dziembowska I, Bogusiewicz J, Wróblewski M, Cwynar A, et al. Current Research on the Safety of Pyrethroids Used as Insecticides. *Medicina (Kaunas)*. 2018;54(4):15.
83. Sutton NM, Bates N, Campbell A. Clinical effects and outcome of feline permethrin spot-on poisonings reported to the Veterinary Poisons Information Service (VPIS), London. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2007;9(4):335-9.
84. DeGroot WD. Intravenous lipid emulsion for treating permethrin toxicosis in a cat. *Can Vet J*. 2014;55(1):1253-4.
85. Orand J-P, Laurentie S, Begon E, Colmar C. Pharmacovigilance vétérinaire: Le système français de pharmacovigilance et les principaux événements 2011 en matière d'effets indésirables. 2011;70.
86. ANMV/ANSES. Dispositif national de pharmacovigilance vétérinaire [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://pharmacovigilance-anmv.anses.fr/>

N° d'identification :

TITRE

Les antiparasitaires externes utilisés en médecine animale : exemple de la toxicité de la perméthrine chez le chat.

Thèse soutenue le 10 septembre 2020

Par Thanh Mai TRAN

RESUME :

Les animaux prennent de plus en plus de place au sein des foyers des français. Ces animaux de compagnie, souvent des chats ou des chiens, sont source de bien être pour les familles. Cependant, un certain budget s'impose, afin de répondre à leurs besoins. Parmi ces dépenses, nous retrouvons le traitement des parasites (internes et externes), qui représente une nécessité. Les animaux sont sujets à de nombreux parasites externes, les plus courants, étant les puces et les tiques. Pour s'en débarrasser, il existe de nombreux choix en terme d'antiparasitaires externes disponible sur le marché.

Les antiparasitaires externes ont beaucoup évolué au fil de ces dernières années. Les familles chimiques utilisées autrefois sont moins utilisées, et d'autres familles chimiques ont pris place, grâce à leur efficacité plus importante, et moindre toxicité. Les formes galéniques sont variées : nous y retrouvons des spot-on, des comprimés, des injections...

Parmi les molécules employées, une a été reconnue comme étant toxique chez les chats, peu importe son dosage. Cette molécule est contre-indiquée chez cette espèce. Malgré les recommandations, il existe chaque année des cas d'intoxications.

Dans un premier temps, nous verrons les différents parasites rencontrés chez les chiens et chats. Ensuite, nous détaillerons les différentes familles chimiques utilisées en tant qu'antiparasitaires externes. Enfin, l'objectif de cette thèse d'expliquer la toxicité chez cet animal, et la conduite à tenir lorsque celui-ci est exposé à la perméthrine.

MOTS CLES :

Antiparasitaires externes, perméthrine, intoxications, chat

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Sandrine CAPIZZI	UMR CNRS/Université de Lorraine 7564 LCPME	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème 5

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle