



HAL
open science

Les nouveaux anti-parasitaires externes par voie orale

Henry Guilbaut

► **To cite this version:**

Henry Guilbaut. Les nouveaux anti-parasitaires externes par voie orale. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01955991

HAL Id: dumas-01955991

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01955991>

Submitted on 14 Dec 2018

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.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

UFR DE PHARMACIE

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 31 mars 2017

Par Henry GUILBAUT

**LES NOUVEAUX ANTI-PARASITAIRES
EXTERNES PAR VOIE ORALE**

JURY

Président et directeur de thèse : Monsieur Jean-Marc CHILLON

Membre : Monsieur Alain CORNILLE

Membre : Monsieur Vianney RICHARD

REMERCIEMENTS :

A mon jury de thèse,

Mr Jean-Marc Chillon, à la fois directeur et président de thèse, pour avoir accepté d'être le chef d'orchestre de ce travail.

Mr Alain Cornille, pour avoir accepté ce lourd fardeau qu'être juge de ce travail. Il m'était inconcevable de ne pas te choisir, connaissant la profession qui a rythmé ta vie pendant toutes ces années. A deux, bouclons la boucle : profite de ta retraite, je commence ma vie active.

Mr Vianney Richard, également pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Il m'était inévitable de ne pas avoir un confrère comme toi dans le jury...

A ma famille,

Mes parents, pour avoir tout simplement fait de moi ce que je suis. Je n'oublierai jamais tout l'amour et toute l'énergie que vous avez mis dans notre éducation. Pour les voyages, pour les anniversaires, pour les repas préparés avec amour, pour votre stress communiqué durant les examens, pour toutes ces choses que vous nous avez permis de vivre... Pour tout cela et bien plus encore, je vous en serai à jamais reconnaissant. C'est donc naturellement que cette thèse vous est dédiée.

Victoria, sans être les meilleurs amis du monde comme tu dis, nous serons à jamais liés. Tu m'as montré le chemin et tu m'as soutenu à mes débuts, je ne l'oublierai pas. A toi maintenant de me suivre et de soutenir ta thèse au plus vite !

Mes grands-parents, vous qui aviez suivi tout cela de là-haut, je garde de vous le souvenir intemporel de votre joie de vivre que j'espère transmettre.

A mes amis,

Grégoire et Thibaut, depuis la maternelle jusqu'ici, vous êtes les frères que je n'ai pas eus. Que cette amitié ne cesse jamais car la vie a encore beaucoup à nous offrir.

Edouard, Vianney, Aurélien, François, Justine, Thibault, enfin Chub et tous les autres pour ces années d'études passées avec vous, les innombrables soirées mais aussi les révisions in extremis. Amis et maintenant confrères, que cette belle histoire continue !

Florine, pour m'avoir accompagné sur ces dernières étapes que représentent la fin d'un cycle, que la vie nous porte vers de beaux horizons.

Quentin, Henri, Henri, Amaury, Rémy, Pierre(s), Martin, Guillaume, Etienne, Simon, Arthur(s), Harry, Louis, Malo, Victor... la liste est longue ! Faites que ces week-ends wimereusiens restent inimitables (fêtes, navigations, sessions cabine, foots et j'en passe).

Aux pharmacies NATIONALE (Mr Jean THIEFFRY), DE LA FORET (Mme MEPLON) et leurs équipes pour m'avoir si gentiment accueilli pendant les stages, l'été, et pour tout ce que vous m'avez appris.

A l'équipe de la pharmacie DAMETTE pour leur gentillesse et leur bonne humeur. Vous avez le mérite de me supporter tous les jours, c'est un plaisir de travailler avec vous !

Enfin, merci à tous ceux qui sont présents aujourd'hui pour partager ce moment avec moi.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	13
CHAPITRE 1 : LES PARASITES EXTERNES DU CARNIVORE DOMESTIQUE.....	15
1) La Puce.....	16
1.1) Généralités.....	16
1.1.1) Taxonomie de la puce.....	17
1.1.2) Un insecte avec ses particularités.....	19
1.2) Anatomie de la puce.....	21
1.2.1) La tête.....	21
1.2.2) Le thorax.....	22
1.2.3) L'abdomen.....	23
1.3) La vie des puces.....	24
1.3.1) Le repas de sang.....	24
1.3.2) L'accouplement.....	25
1.4) Cycle biologique.....	26
1.5) Pouvoir pathogène.....	32
1.5.1) Rôle pathogène direct.....	32
1.5.1.1) Pour l'animal.....	32
1.5.1.2) Pour l'Homme.....	35
1.5.2) Rôle pathogène indirect.....	36
1.5.2.1) L'infestation par <i>Dipylidium caninum</i>	36
1.5.2.2) Les rickettsioses.....	40
1.5.2.3) Les bartonelloses.....	42
2) La Tique.....	44
2.1) Description.....	44
2.1.1) Taxonomie.....	44
2.1.2) Différenciation inter espèces.....	46
2.2) Anatomie de la tique.....	46
2.2.1) Externe.....	46

2.2.1.1)	Le Capitulum.....	47
2.2.1.2)	L'Idiosome.....	49
2.2.2)	Interne.....	51
2.2.2.1)	L'appareil digestif.....	51
2.2.2.2)	L'appareil reproducteur.....	53
2.3)	Cycle biologique.....	54
2.3.1)	Choix de l'hôte.....	54
2.3.2)	Choix de l'environnement.....	54
2.3.2)	Déroulement du cycle biologique.....	57
2.4)	Pouvoir pathogène.....	59
2.4.1)	Pouvoir pathogène direct.....	59
2.4.2)	Pouvoir pathogène indirect.....	60
2.4.2.1)	Bactérioses.....	63
2.4.2.1)	Viroses.....	66
2.4.2.1)	Protozoonoses.....	66
2.4.2.1)	Nématodoses.....	67

CHAPITRE 2 : BILAN DES ANTI-PARASITAIRES EXTERNES PRESENTS SUR LE MARCHE.....68

1)	Le marché des APE.....	69
2)	Principes actifs anti-parasitaires externes chez les carnivores domestiques.....	69
2.1)	Organochlorés.....	69
2.2)	Organophosphorés.....	70
2.3)	Carbamates.....	70
2.4)	Pyréthrines et pyréthrinoïdes.....	70
2.5)	Semicarbazones : la metaflumizone.....	72
2.6)	Formamidines : l'amitraz.....	72
2.7)	Phénylpyrazolés.....	73
2.8)	Néonicotinoïdes.....	74
2.9)	Les lactones macrolytiques.....	75
2.9.1)	Les avermectines : la sélamectine.....	75
2.9.2)	Les milbémycines : la moxidectine.....	76
2.10)	Les oxadiazines : l'indoxacarbe.....	77

2.11)	Les inhibiteurs de la croissance des insectes (IGR).....	77
2.11.1)	Les analogues de l'hormone juvénile.....	77
2.11.2)	Les inhibiteurs de synthèse de la chitine.....	78
3)	Quid de la toxicité pour le carnivore domestique.....	80
3.1)	Les chiens et la génétique : le gène MDR1.....	80
3.2)	Toxicité chez le chat.....	82
4)	Plusieurs galéniques au services des propriétaires.....	83
4.1)	En préventif sur l'animal.....	83
4.1.1)	Les colliers.....	83
4.1.2)	Les sprays.....	83
4.1.3)	Les spot-on.....	83
4.2)	En curatif sur l'animal.....	83
4.2.1)	Les shampoings.....	83
4.2.2)	Les poudres.....	84
4.2.3)	Les lotions.....	85
4.2.4)	Les sprays.....	85
4.2.5)	Les insecticides par voie orale.....	85
4.3)	Dans l'environnement.....	85
5)	Les excipients.....	85

CHAPITRE 3 : LA VOIE ORALE COMME NOUVELLE VOIE D'ADMINISTRATION
DU TRAITEMENT CURATIF ET PREVENTIF DE L'INFESTATION
PARASITAIRE.....87

1)	De nouvelles molécules au service la lutte anti-parasitaire externe.....	88
1.1)	Nexgard® (afoxolaner) et Nexgard spectra® (afoxolaner + milbemycine oxime)	88
1.1.1)	La molécule.....	88
1.1.2)	Mécanisme d'action.....	89
1.1.3)	Spectre d'activité.....	91
1.1.4)	Efficacité.....	91
1.1.5)	Toxicité.....	93
1.2)	Confortis® (spinosad) et Triflexis® (spinosad + milbemycine oxime).....	95

1.2.1) La molécule.....	95
1.2.2) Mécanisme d'action.....	95
1.2.3) Spectre d'activité.....	95
1.2.4) Efficacité.....	96
1.2.5) Toxicité.....	97
1.3) Bravecto® (fluralaner).....	98
1.3.1) La molécule.....	98
1.3.2) Mécanisme d'action.....	98
1.3.3) Spectre d'activité.....	98
1.3.4) Efficacité.....	99
1.3.5) Toxicité.....	99
1.4) Simparica® (sarolaner).....	101
1.4.1) La molécule.....	101
1.4.2) Mécanisme d'action.....	101
1.4.3) Spectre d'activité.....	101
1.4.4) Efficacité.....	102
1.4.5) Toxicité.....	102
2) Les anti-parasitaires externes par voie orale dans la littérature spécialisée.....	105
CONCLUSION	108
BIBLIOGRAPHIE.....	109

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : organigrammes présentant les résultats de l'enquête TNS-SOFRES

Figure 2 : prolifération des puces en France

Figure 3 : puce vu au Microscope à balayage Electronique

Figure 4 : taxonomie des puces

Figure 5 : arbre phylogénétique des arthropodes

Figure 6 : peignes mis en évidence chez *Ctenocephalides canis*

Figure 7 : *ctenocephalides felis*

Figure 8 : les pièces buccales de la puce

Figure 9 : patte de la puce

Figure 10 : piqûre de la puce de type solénophage

Figure 11 : émission d'une gouttelette de sang durant le repas de la puce

Figure 12 : déjections de puces

Figure 13 : l'appareil génital féminin

Figure 14 : œuf de puce au Microscope Electronique à Balayage

Figure 15 : œufs et déjections de puces

Figure 16 : larve de puce sortant de l'œuf

Figure 17 : larve de *Ctenocephalides felis*

Figure 18 : nymphe de *Ctenocephalides felis*

Figure 19 : nymphe de puce ou pupe

Figure 20 : cycle de développement de la puce

Figure 21 : Dermatite Allergique aux Piqûres de Puces observée chez un chat avec alopecie

Figure 22 : localisation des lésions chez le chien

Figure 23 : Dermatite Allergique aux Piqûres de Puces chez un West Highland White Terrier (lésions alopeciques et érythémateuses en régions dorsolombaire)

Figure 24 : localisation des lésions chez le chat

Figure 25 : piqûres de puces chez l'Homme

Figure 26 : dipylidium caninum (vu au microscope)

Figure 27 : dipylidium caninum, la tête se situe du côté le plus fin tandis que la partie postérieure libère les capsules ovigères riche en œufs

Figure 28 : proglottis de Dipylidium caninum, ils seront ingérés par les larves de puces une fois dans l'environnement de l'animal

Figure 29 : proglotti mature de Dipylidium caninum vu au microscope, on discerne les capsules ovigères en nombre à l'intérieur

Figure 30 : capsule ovigère vue au microscope, contenant 8 oeufs

Figure 31 : cycle parasitaire de Dipylidium caninum

Figure 32 : éruption cutanée de type maculeuse sur le tronc

Figure 33 : escarre cutané d'inoculation

Figure 34 : lésion d'inoculation au point de la griffure

Figure 35 : angiome cutané de la main

Figure 36 : une tique attendant son hôte au sommet d'un brin d'herbe

Figure 37 : systématique des tiques

Figure 38 : schéma dorsal d'Ixodes ricinus

Figure 39 : pièces buccales d'une femelle adulte appartenant à Ixodes ricinus vu au microscope à balayage électronique

Figure 40 : différentes morphologies schématiques de capitulum de tiques

Figure 41 : Illustration du dimorphisme sexuel chez la tique *Dermacentor albipictus*

Figure 42 : schéma ventral d'*Ixodes ricinus*

Figure 43 : partie externe de la patte de la tique

Figure 44 : principaux organes du système digestif de la tique

Figure 45 : activité saisonnière d'*Ixodes ricinus*

Figure 46 : répartition géographique de *Dermacentor reticulatus* en France

Figure 47 : répartition géographique de *Ixodes ricinus* en France

Figure 48 : répartition géographique de *Rhipicephalus sanguineus* en France

Figure 49 : cycle biologique de la tique

Figure 50 : illustration du « co-feeding »

Figure 51 : erythème chronique migrant

Figure 52 : le lindane

Figure 53 : capitule floral de Pyrèthre de Dalmatie d'où est extrait la pyrèthrine

Figure 54 : la perméthrine, pyrèthrianoïde de 2^{ème} génération largement dominante sur le marché

Figure 55 : la métaflumizone

Figure 56 : l'amitraz

Figure 57 : le fipronil

Figure 58 : le pyriprole

Figure 59 : l'imidaclopride

Figure 60 : la sélamectine

Figure 61 : le S-méthoprène

Figure 62 : races connues comme porteuses de la mutation sur le gène MDR1

Figure 63 : exemple de la distribution de l'imidaclopride en spot-on dans le film lipidique de l'animal

Figure 64 : structure moléculaire de l'afoxolaner

Figure 65 : fonctionnement normal du système nerveux chez les arthropodes

Figure 66 : mode d'action de l'afoxolaner : Inhibition des canaux chlore régité par le GABA

Figure 67 : le spinosad

Figure 68 : le fluralaner

Figure 69 : le sarolaner

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : facteurs environnementaux affectant la vie des puces

Tableau 2 : tableau regroupant les principaux agents pathogènes transmis par la tique

Tableau 3 : tableau récapitulatif des molécules anti-parasitaires externes

Tableau 4 : tableau récapitulatif des molécules anti-parasitaires externes par voie orale

INTRODUCTION :

Dans le règne animal, l'embranchement des arthropodes (individus invertébrés) est de très loin celui possédant le plus grand nombre d'espèces (plus d'un million et demi). Il est possible de les observer à différents niveaux : du plus discret appartenant aux « décomposeurs » jouant un rôle essentiel dans les réseaux trophiques jusqu'aux plus petits (puces, tiques...) se servant de nos carnivores domestiques pour vivre.

Il est d'un réel intérêt public de s'intéresser à ces derniers considérant le nombre de zoonoses qu'ils peuvent amener à l'Homme (178 recensées à ce jour) et compte tenu du nombre croissant d'animaux de compagnie. En effet, certains arthropodes, sont d'excellent agents vecteurs de maladies transmissibles.

Cette thèse traitera en particulier de la puce et de la tique, qui sont responsables de nuisances pathologiques chez l'Homme et l'animal, même dans un pays développé tel que la France.

La France, depuis quelques décennies, ne cesse de voir sa population animale augmenter. En 2012, ce sont 63 millions d'animaux de compagnie qui accompagnent les 65,58 millions de Français (figure 1, enquête TNS-SOFRES commandées à l'automne 2012 par la chambre syndicale des fabricants d'aliments préparés pour animaux familiers), chiens et chats représentant 18 millions d'animaux de compagnie.



Figure 1 : organigrammes présentant les résultats de l'enquête TNS-SOFRES (<http://www.lefigaro.fr/actualite-france/2011/05/11/01016-20110511ARTFIG00749-animaux-de-compagnie-la-france-championne-d-europe.php> / Consulté en 09/2016)

Le vétérinaire, comme le pharmacien, est confronté de manière journalière à l'infestation des animaux de compagnie, et ce quelque soit la saison. Ainsi, il est primordial pour ces derniers de connaître le mode d'infestation de ces parasites, et de maîtriser l'arsenal thérapeutique qui existe pour lutter au mieux contre les maladies qu'ils peuvent transmettre à l'animal de compagnie, comme à l'Homme.

Ce travail s'orientera tout d'abord sur la biologie de ces deux parasites que sont la puce (propre aux chiens et aux chats : Ctenocephalides sp.) et la tique, pour ensuite continuer sur l'arsenal thérapeutique existant pour protéger l'animal, mais aussi lutter contre l'infestation. Enfin, le sujet s'ouvrira sur les nouvelles thérapeutiques mises en place par les branches vétérinaires des laboratoires pharmaceutiques pour lutter contre ce fléau qui traverse le temps.

**CHAPITRE I : LES PARASITES
EXTERNES DU CARNIVORE
DOMESTIQUE**

Les puces et les tiques sont les parasites externes les plus fréquemment rencontrés. En effet, ils sont retrouvés partout où vivent leurs hôtes, sur tous les continents et sur les principales îles du monde. Il est cependant indéniable que la plus grande diversité d'espèces se trouve dans les régions tempérées du globe. L'exemple de la France montre que plus le temps est sec et chaud, plus le nombre de mois de prolifération des puces augmente. (figure 2)

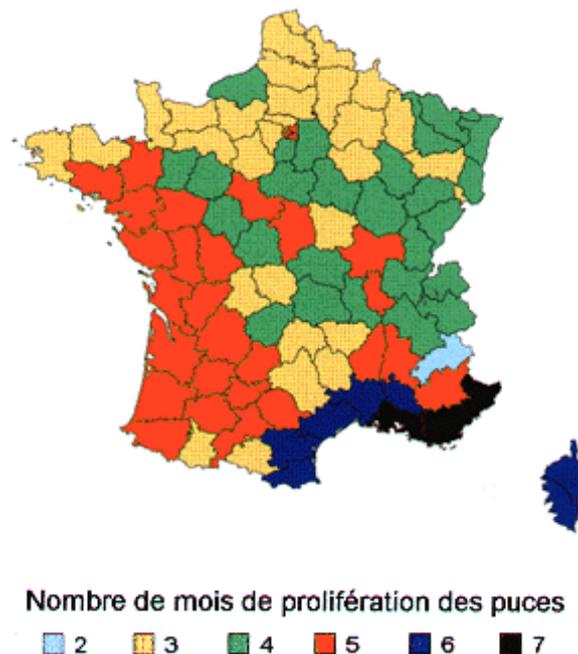


Figure 2 : prolifération des puces en France

(Laboratoire Bayer. Quel est l'indice théorique de puces dans votre région ?

<http://www.nofleas.com/france/frindice.html>, 16/09/16)

Il est donc essentiel de bien connaître leurs modes d'infestation ainsi que les maladies qu'ils provoquent, afin de pouvoir lutter efficacement contre eux.

1) La puce

1.1) Généralités

Les puces sont des insectes sans ailes (aptérygotes) ni queue, de l'ordre du millimètre (de 1 à 12 mm) (Figure 3). Elles appartiennent au super ordre des Holometaboles (Holometabola), caractérisé par un développement nommé « holométabolisme » : il s'agit d'une métamorphose complète. Ce type de développement caractérise les insectes dont la morphologie, la biologie et l'écologie des jeunes ne ressemble en rien à celles des adultes (appelés imagos). Les

caractères morphologiques définitifs sont acquis durant le passage de l'état larvaire à l'état adulte via le stade nymphal (voir 1.4. Cycle biologique) (1) (2) .

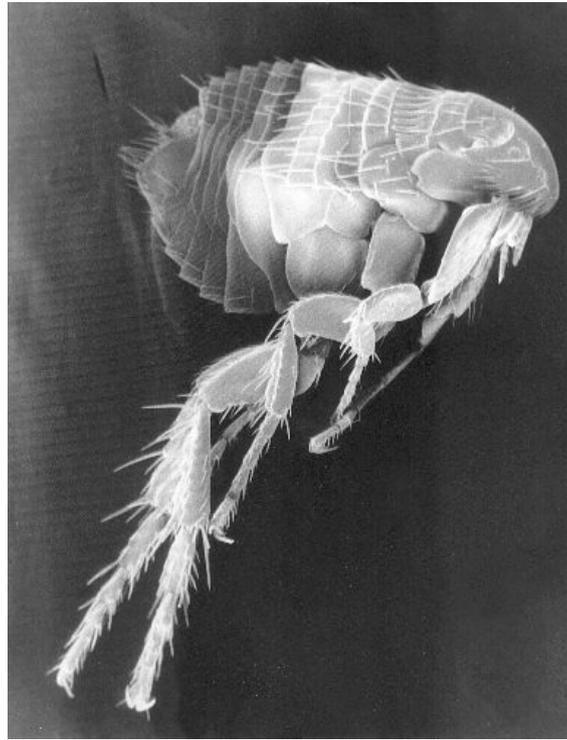


Figure 3 : puce vue au microscope à balayage électronique
(Centers for Disease Control and Prevention (CDC) - Janice Carr)

1.1.1) Taxonomie

A la fin du XXe siècle, environ 2500 espèces et sous-espèces avaient été décrites et réparties en 239 genres, 15 à 16 familles, et 5 super familles (2) (3) (4). (figure 4)

Les puces forment l'ordre des Siphonaptères (Siphonaptera, du latin siphon « tube »), caractérisé par leurs pièces buccales organisées en un appareil piqueur-suceur. Ce sont des insectes hématophages à métamorphose complète.

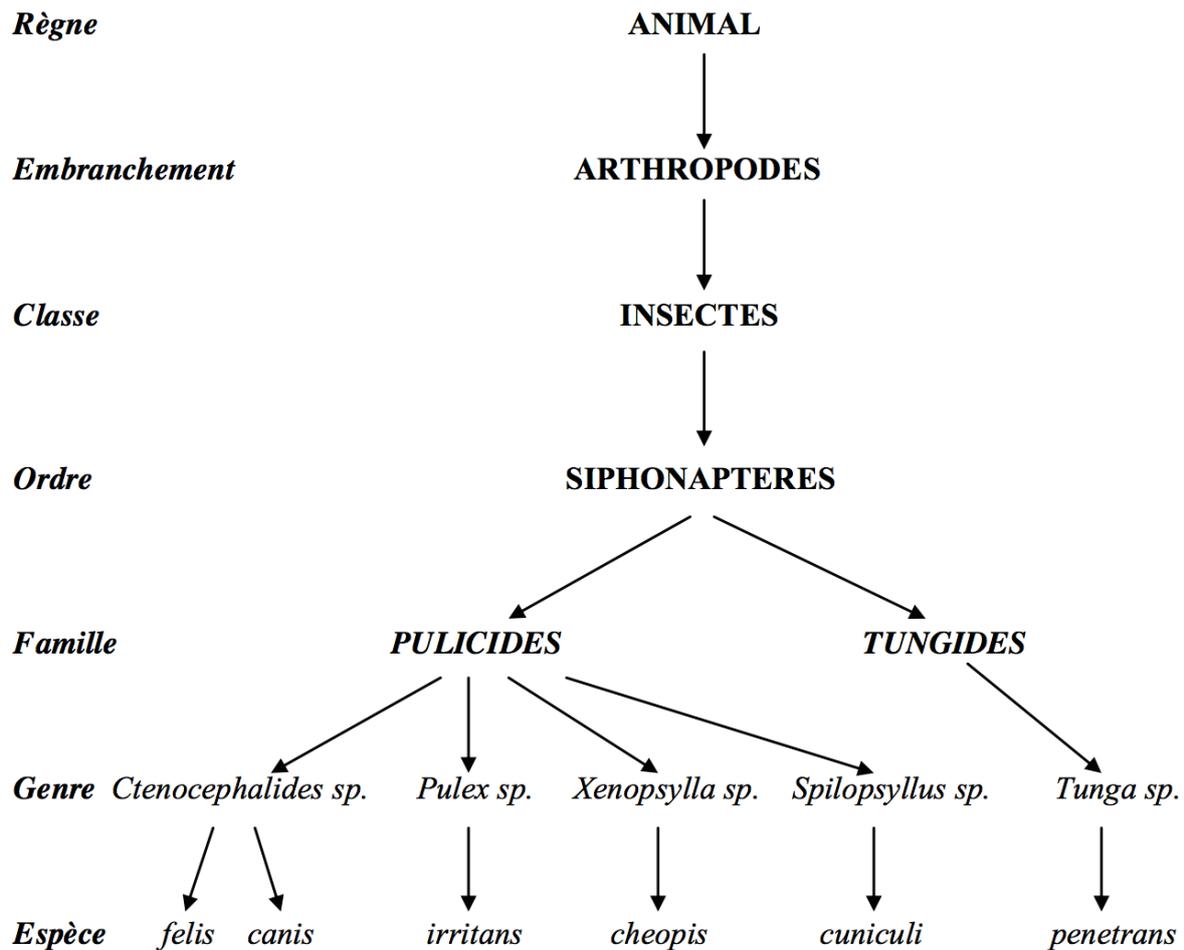


Figure 4 : taxonomie des puces

En se référant à une définition moderne, les plus anciens spécimens de fossiles de puces, conservés dans l'ambre, datent de l'Eocène (40 millions d'années) ou du Miocène inférieur (20 millions d'années) (3) (5).

Sur le plan phylogénétique (figure 4 et 5), les puces sont rattachées au mécoptères et notamment au Boreidae ou Boreus (flèche rouge sur la figure 5 ; en anglais « snowfleas » car retrouvés dans des sites archéologiques au Groenland sur des sites Vikings (6)).

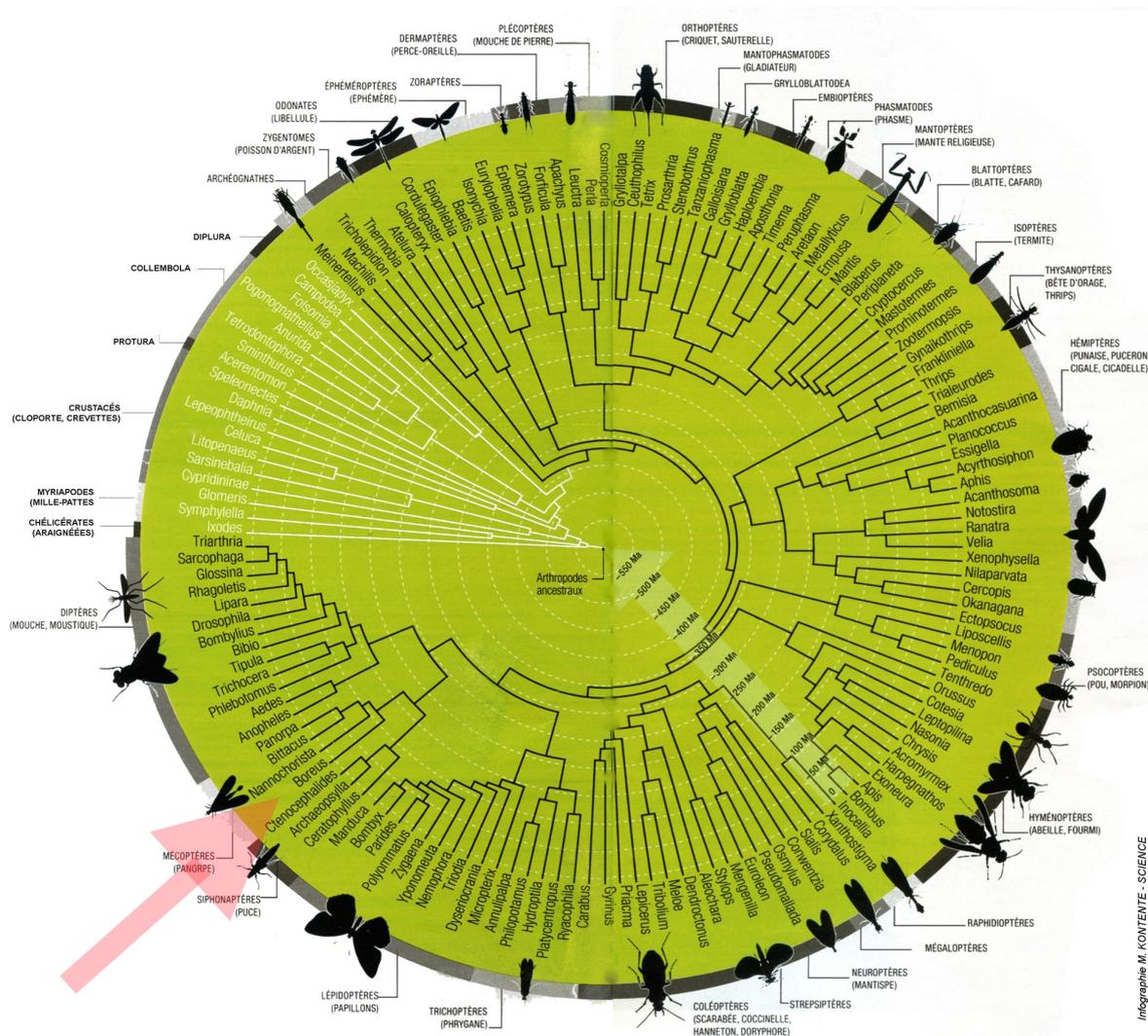


Figure 5 : arbre phylogénétique des arthropodes
(infographie M KONTENTE, science)

1.1.2) Un insecte avec ses particularités

Les puces propres aux carnivores domestiques appartiennent à deux familles qui sont *Ctenocephalides felis* (puce du chat) et *Ctenocephalides canis* (puce du chien). *Ctenocephalides felis* est capable de se nourrir et de se reproduire sur chien, chat, lapin, furet ou encore mouton. A l'inverse, *Ctenocephalides canis* est, elle, parasite exclusif du chien (3). Ces deux espèces sont facilement reconnaissables des autres espèces grâce à leurs deux peignes (flèches rouges sur la figure 6) dans la région antéro-ventrale de la capsule céphalique et au niveau du prothorax (7). Les femelles mesurent de 2,5 à 3,2 mm de long et les mâles de 1,5 à 2,3 mm de long (3).

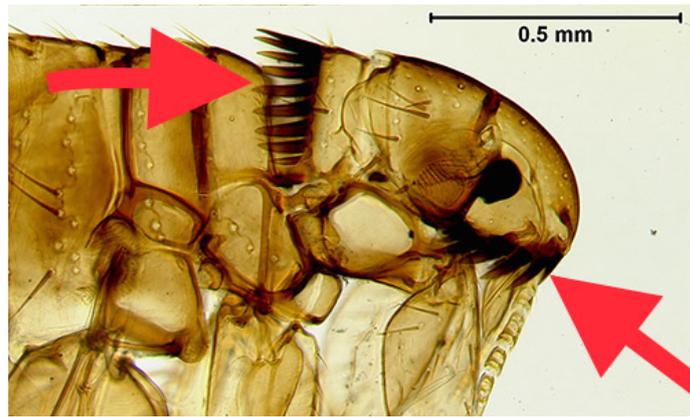


Figure 6 : peignes mis en évidence chez *Ctenocephalides canis*
 (Photographie de Krista SERAYDAR ; université de Floride)

Sans ailes, les puces possèdent trois paires de pattes dont la dernière est la plus spécialisée dans le mécanisme du saut chez l'adulte. En effet, pour gagner son hôte, la puce comprime dans cette dernière paire de pattes une masse de résiline (protéine extrêmement élastique) tout en verrouillant, grâce à des loquets cuticulaires, le fémur sur la hanche. Le déverrouillage des loquets permet une libération brutale d'énergie propulsant l'insecte vers l'avant selon un angle de 50° par rapport à l'horizontale. Des performances impressionnantes, puisqu'elle atteint 33 cm de hauteur pour un saut de 20 cm de distance (rappelons que la puce mesure entre 2 et 8 mm). (3) Il est à noter qu'il existe ici une variabilité inter-espèces. En effet, *Ctenocephalides canis* saute significativement plus loin et plus haut que *Ctenocephalides felis* : 30,4 +/- 9,1 cm en longueur et 25 cm en hauteur pour la première contre 19,9 +/- 9,1 cm et 17 cm respectivement pour la deuxième (4) (5).

Les puces sont des ectoparasites obligatoires, c'est à dire qu'elles sont dépendantes d'autres espèces pour se développer (sans hôte, elles ne survivent pas au-delà de 2 jours). Elles le sont de manière permanente au stade adulte, stade auquel elles ne quittent leurs hôtes qu'exceptionnellement, lorsqu'elles sont dérangées ou lorsque la température de l'hôte diminue (anesthésie, mort). La durée maximale de présence sur un même hôte est de 160 jours mais bien souvent une puce ne reste guère plus de 4 semaines chez le même chien ou le même chat, suite aux réactions de défense de l'animal ou encore au toilettage de ce dernier (8). A l'inverse, les puces nouvellement écloses survivront jusqu'à 6 semaines en l'absence d'hôtes en fonction des conditions ambiantes (3).

Bien qu'elles soient spécifiques du chien ou du chat, c'est le contact de ces animaux de compagnie avec l'Homme qui donne aux puces un réel impact en terme de santé publique, de par leur capacité de transmission d'agents de maladies infectieuses au cours du repas de sang.

1.2) Anatomie de la puce

Comme tous les insectes, la puce comporte trois parties : la tête, le thorax et l'abdomen. (Figure 7).

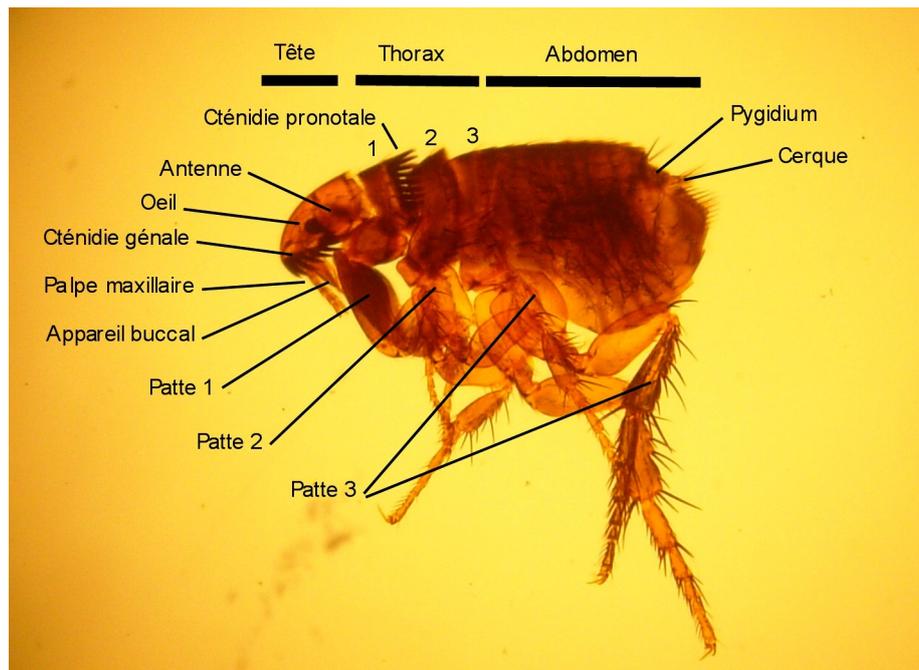


Figure 7 : *Ctenocephalides felis*
(Auguste Le Roux – travail personnel)

Chez l'adulte, le corps est aplati, fortement chitinisé, et muni de nombreuses formations (peignes, cténidies, soies...) facilitant à la puce son accrochage et son déplacement au sein du pelage ou des plumes de son hôte.

1.2.1) Tête

La tête est petite et arrondie, accolée au thorax et sans rétrécissement cervical. Elle comporte une paire d'yeux, une paire d'antennes, et des pièces buccales entourant la bouche (figure 8).

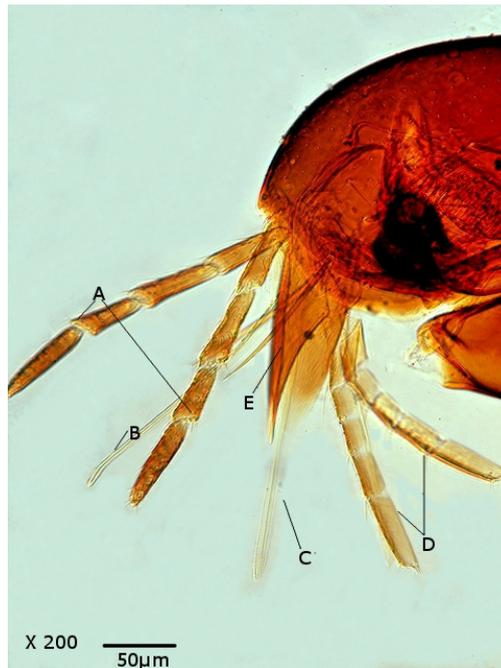


Figure 8 : les pièces buccales de la puce

A : palpes maxillaires ; B : labre ou epipharynx ; C : mandibules ; D : palpes labiales ; E : maxille

L'appareil buccal, piqueur-suceur, se compose :

- d'une paire de maxilles triangulaires portant des palpes maxillaires à quatre articles (et comportant des poils qui joueraient un rôle sensoriel) ;
- d'un labre ou epipharynx formant un canal aspirateur ou alimentaire ;
- d'un labium court portant une paire de palpes labiales à cinq segments très développés, formant une gouttière entourant les stylets, les protégeant et les maintenant lors de la piqûre ;
- d'une paire de lames allongées : les mandibules (Lacinia).

La coaptation des mandibules, maxilles et du labre délimite trois canaux : un canal alimentaire permettant l'aspiration du sang grâce aux pompes pharyngiennes et deux canaux salivaires assurant l'injection de la salive grâce, cette fois, à la pompe salivaire (3).

1.2.2) Thorax

Le thorax de la puce se décompose en trois segments :

- le prothorax (comportant ou non, selon l'espèce, un peigne thoracique facilitant le passage de la puce au sein du pelage ou du plumage de l'hôte) (5) ;

- le mésothorax qui porte la troisième paire de pattes extrêmement développée permettant le saut ;
- le métathorax.

Chacun de ces segments porte une paire de pattes (Figure 9) , constituée de différentes parties:

- la hanche ou coxa ;
- le trochanter, unissant le coxa au fémur ;
- le fémur ;
- le tibia ;
- le tarse portant de puissantes griffes ainsi qu'un bouquet de soies tarsales.

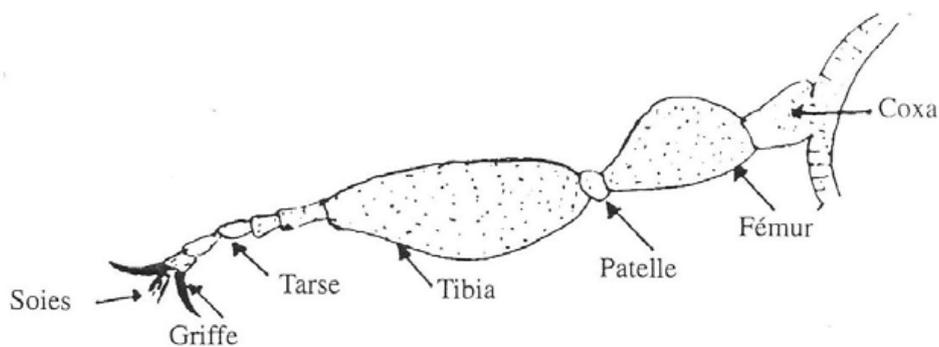


Figure 9 : patte de la puce
(Moulinier C.,2002)

1.2.3) Abdomen

L'abdomen de la puce comporte entre 10 et 11 segments (nommés également tergites). Ces segments se chevauchent permettant ainsi à l'abdomen de gonfler pendant le repas de sang.

Les segments 2 à 8 portent des stigmates respiratoires, les deux segments 9 et 10 constituent, quant à eux, les pièces génitales externes. Quel que soit le sexe, le huitième segment porte une grosse soie antépygidiale et le neuvième segment porte une plaque sensorielle pourvue de nombreuses soies sensibles : le pygidium. Organe très sensible également nommé sensillum, il est capable de capter des informations thermiques, hygrométriques et olfactives pour le repérage de l'hôte (9).

1.3) La vie des puces

1.3.1) Le repas de sang

Les puces adultes, mâles comme femelles, sont solénoptères : elles aspirent le sang de l'hôte directement dans le capillaire grâce à ses pièces buccales en forme de stylet (9).

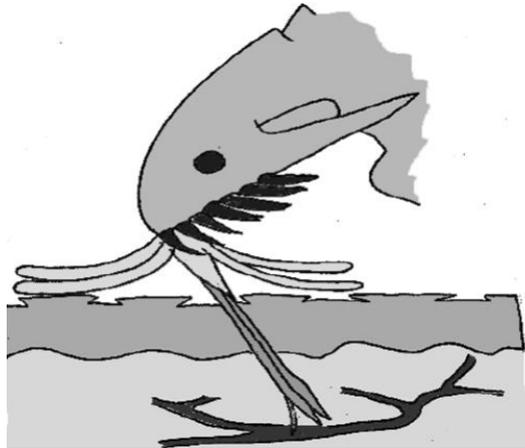


Figure 10 : piqûre de puce de type solénoptère
(BEUGNET F., 2007)

Les piqûres sont rapides et pluriquotidiennes (nécessité d'un repas quotidien pour survivre). Le repas dure entre 2 et 10 minutes et le poids moyen de sang ingéré par repas est de 0,42 mg (environ 1 à 1,5 mm³ de sang) (10).

La salive de la puce possède des propriétés intéressantes pour permettre l'ingestion de sang :

- adoucissante pour faciliter l'introduction des maxilles au niveau du derme ;
- anti-agrégante plaquettaire pour neutraliser l'agrégation plaquettaire et la formation de clou plaquettaire dans l'épipharynx de l'insecte.

Ces propriétés déclenchent une réponse immunitaire locale, de type dermatite par allergie aux piqûres de puces (DAPP) (11).

Il est parfois possible que la puce expulse des gouttelettes de sang durant son repas (figure 11), mais traditionnellement le sang est digéré pour être ensuite expulsé sous forme de déjections noirâtres, visibles à l'œil nu et en forme de petits tubes enroulés (figure 12) regroupés à la base du poil de l'animal (11).



Figure 11 : émission d'une gouttelette de sang durant le repas de la puce
(KRAMER F., MENCKE N., 2001)



Figure 12 : déjections de puces

<http://www.veterinairelavatine.fr/les-puces-lennemi-silencieux/10/2016>

1.3.2) L'accouplement

L'accouplement dure une trentaine de minutes et a lieu le plus souvent sur l'hôte, après que la femelle ait effectué plusieurs repas de sang. Le mâle se place sous la femelle et la saisit à l'aide de formations en griffe, les genitalias (9). Une fois fécondée, la femelle pond 24 à 48h après son dernier repas, et la ponte ne cessera qu'à sa mort. C'est parce que la femelle stocke le sperme dans une spermathèque (figure 13) qu'elle ne s'accouplera qu'une seule et unique fois (5).

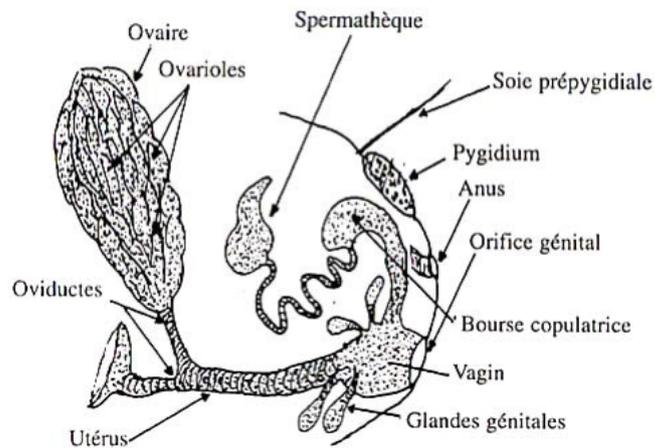


Figure 13 : l'appareil génital féminin
(Moulinier C.,2002)

Les œufs n'adhèrent pas au poils ou aux plumes de l'hôte, ils tombent directement dans l'environnement proche de l'animal.

1.4) Cycle biologique de la puce

La femelle pond une trentaine d'œufs par jour sur une période de 2 à 10 jours (400 à 1000 sur toute une vie) (12). Les œufs sont ovoïdes (figure 14 et 15), ils mesurent en moyenne 0,5 mm et sont de couleur blanc nacré. Une fois tombé au sol, ils se retrouvent sur les tapis et moquettes et dans les fentes du plancher ou du sol. Les puces domestiques entourent leurs œufs d'une fine sécrétion collante leur permettant de s'entourer d'une couche de poussière qui les dissimule et les protège (9).

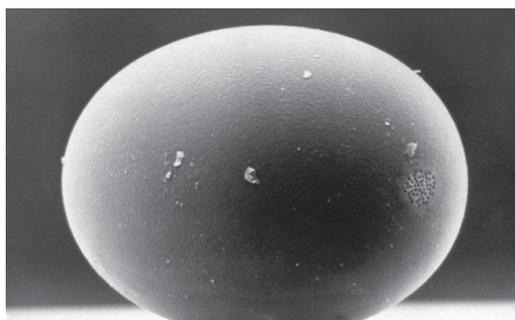


Figure 14 : oeuf de puce au Microscope Electronique à Balayage (taille : 0,5mm*0,3mm)
(KRAMER F.,MENCKE N., 2001)



Figure 15 : oeufs et déjections de puces
(Photographie de James CASTNER, université de Floride)

Les œufs éclosent entre 48h et 7 jours après leur chute sur le sol, et c'est grâce à une épine frontale que la larve (figure 16) va casser la coquille (3) (5). Les larves sont mobiles, photophobes, apodes et vermiformes.



Figure 16 : larve de puce sortant de l'œuf
(KRAMER F.,MENCKE N., Flea biology and control (2001))



Figure 17 : larve de *Ctenocephalides felis*
(Photographie de Krista SERAYDAR, université de Floride)

La larve est de couleur blanchâtre mais deviendra brune après quelques repas. Les larves se nourrissent de débris comme des squames, des déjections de puces (contenant de l'hémoglobine partiellement digérée) ou encore des débris alimentaires présents dans l'environnement (8). Tout cela est rendu possible grâce à des pièces buccales de type broyeur (9).

Après éclosion, les larves (surtout les larves L.3, voir ci-dessous) vont vite se trouver un endroit sombre (plinthes, coussins, fentes du sol, base des fibres de tapis/moquettes) (11). En effet, elles sont hygrophiles, photophobes et présentent un phototactisme positif et un géotropisme positif (elles cherchent donc de l'humidité, fuient la lumière et ont tendance à s'enfoncer dans le sol) (3).

Les larves vont passer par trois stades larvaires. La larve L.1 subit une première mue permettant d'obtenir la larve L.2 avec la perte de sa corne frontale. Une seconde mue aboutit à la larve L.3 qui mesure entre 4 et 5mm. Ces différents stades larvaires durent entre 3 et 6 jours chacun.

La larve L3 vide son intestin et s'entoure d'un léger cocon de soie sécrété par les glandes sericigènes (équivalent de glandes salivaires). C'est dans ce cocon de soie que va se former la nymphe ou puppe (puce pré-adulte s'entourant du cocon ; figure 18 et 19). Cette soie légèrement humide colle des débris divers tels que poussières, grains de sable qui permettent à la nymphe de se protéger et de se camoufler.

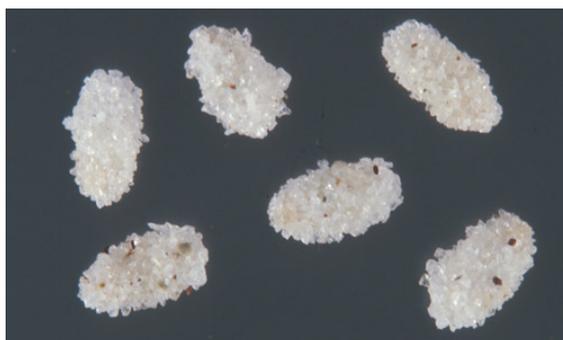


Figure18 : nymphe de Cténocephalides felis
(Photographie de James CASTNER, Université de Floride)



Figure 19 : nymphe de puce ou puppe
(<http://www.lejardindesanimaux.com/chiens/puces-et-parasites/les-puces> ; consulté le 09/09/2016)

Dans son cocon, la nymphe, immobile, attend le moment opportun pour éclore. Cette attente peut être d'une semaine à plusieurs mois : c'est la diapause. La diapause est une vie ralentie, génétiquement déterminée, une phase d'arrêt de développement pendant une période défavorable, afin de survivre aux variations saisonnières de l'habitat : température, absence de nourriture (13). La nymphe donne naissance à la puce adulte qui ne sortira que sous l'effet de stimuli extérieurs : mécaniques, sonores, lumineux ou encore thermiques (chaleur, tremblement, déplacement du futur hôte) (14). Rappelons que la puce ne vit que quelques jours en dehors de l'hôte. C'est pourquoi elle s'assure de la présence d'un hôte avant de sortir de son cocon, et c'est donc une armée de puces qui, à l'arrivée du stimulus, va quitter le cocon à la recherche de l'hôte qui lui permettra de réaliser son premier repas de sang. Il est possible d'observer ce phénomène de sorties synchronisées d'adultes, à l'occasion d'un retour dans une habitation longtemps inoccupée (notamment le cas de maisons secondaires) (5). C'est une fois rassasiées que les puces pourront se reproduire (15).

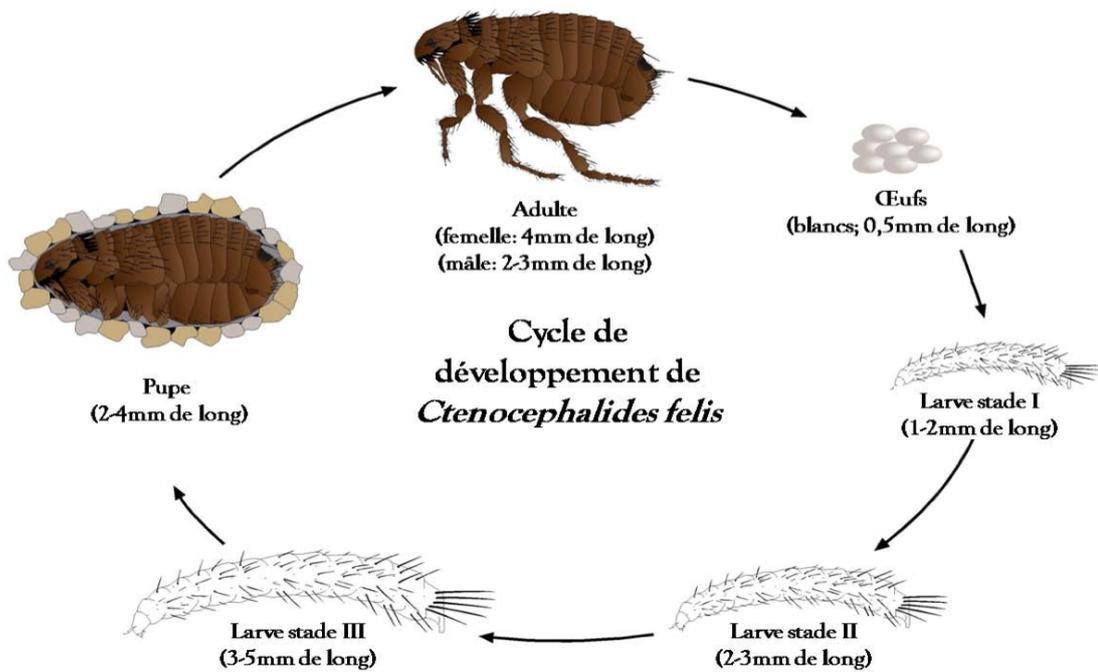


Figure 20 : cycle de développement de la puce

(D'après Purdue University, Medical Entomology, Cat flea life cycle, 2008,

<http://www.entm.purdue.edu/publichealth/images/downloads/lifecycle-flea.jpg>, 09/09/2016)

Le cycle de développement de la puce peut, selon les conditions de température et d'humidité relative (Tableau 1), durer de 16 jours jusqu'à 140 jours (14) (8).

Température (°C)	Effets sur les puces	Humidité relative (HR) (%)	Effets sur les puces
-1	Tous les stades meurent en 5j	12	100% de mortalité des larves à 27°C en 24h d'exposition
3	Tous les œufs, larves, pupes meurent en cas d'exposition 5j, jusqu'à 65% des adultes peuvent survivre à cette température à 75% HR	33	100% de mortalité des larves à 32°C en 24h d'exposition
13	Développement de 50% des œufs en adultes en 130 à 140 jours à 75% HR	50	Humidité relative minimale pour la survie des œufs et des larves maintenues à 35°C
21	Développement de 50% des œufs en adultes en environ 40 jours à 75% HR	75	Humidité relative permettant le meilleur taux de survie et de développement de tous les stades
27	Développement de 50% des œufs en adultes en 24 jours à 75% HR		
32	Développement de 50% des œufs en adultes en 16 jours à 75% HR		

Tableau 1: facteurs environnementaux affectant la vie des puces (8)

Les habitations modernes, aux températures ambiantes plutôt stables, constituent le parfait climat pour les puces. Il est donc compréhensible que des pics d'infestations apparaissent au printemps, du fait de températures tolérables pour la puce en extérieur.

Les puces adultes constituent seulement 5% de l'infestation de la maison. Les œufs (50%), les larves (35%) et les nymphes (10%) constituent la plus grande part de l'infestation, d'où la nécessité d'un traitement de l'environnement en plus du traitement de l'animal.

1.5) Pouvoir pathogène de la puce

1.5.1) Rôle pathogène direct

1.5.1.1) Pour l'animal

Le niveau d'infestation chez le chien et le chat (également appelé puliculose) est très variable allant de quelques puces à, plus rarement dans nos pays développés, plusieurs centaines de puces par animal. Le comportement de toilettage de l'animal (et de celui infligé par son propriétaire) a une influence directe sur la longévité de la puce. Ainsi, le chat, comparativement au chien, fait sa toilette et sera moins infesté ; un chien en chenil sera plus infesté qu'un chien vivant en intérieur.

Enfin l'apparition de signes cliniques dépendra de :

- la fréquence d'exposition ;
- la durée de l'infestation ;
- le degré d'hypersensibilité (allergie se traduisant par un prurit) ;
- la présence d'une infection secondaire.

C'est aussi tout naturellement qu'une variabilité inter-espèce et intra-espèce est retrouvée face à ce phénomène d'hypersensibilisation (à noter que le chat ne présente que très rarement des signes cliniques en comparaison au chien) (8).

Il est remarqué chez le carnivore domestique (chien et chat) trois types de réactions suite à la puliculose :

- la piqûre de puce ;
- la spoliation sanguine ;
- la Dermatite Allergique aux Piqures de Puces (DAPP) .

- La piqûre de puce :

Généralement asymptomatique, la piqûre de la puce peut se traduire par une irritation, voire même une papule accompagnée d'un prurit (démangeaison). Si l'infestation se prolonge, il est possible de noter un épaissement de la peau et aussi une hyperpigmentation (16).

- La spoliation sanguine :

Les puces se nourrissant de sang sur leurs hôtes, il va de soi que plus l'infestation sera importante, plus la spoliation sanguine le sera aussi. Soixante-douze puces adultes prélèvent 1 mL de sang par jour, pouvant causer faiblesse, anémie et voire même la mort du jeune chaton ou du vieux chat fragilisé (17).

- La Dermatite Allergique aux Piqûres de Puces (DAPP)

La DAPP est une réaction exacerbée liée à l'injection de la salive de puce lors de la piqûre. En effet, cette salive contient des allergènes protéiques responsables de fortes démangeaisons. Les lésions se traduisent chez le chien comme le chat, par des petites croûtes sur le dos, accompagnées parfois d'importantes dépilations (alopécie extensive), voire même des plaies (Figure 21).



Figure 21 : Dermatite Allergique aux Piqûres de Puces observée chez un chat avec alopécie
([Http://www.veterinaire-evolia.com/veterinaire-dermatologie-clinique-evolia-isle-adam-puces-dermatite-allergie-piqure-dapp_166.aspx?me=204](http://www.veterinaire-evolia.com/veterinaire-dermatologie-clinique-evolia-isle-adam-puces-dermatite-allergie-piqure-dapp_166.aspx?me=204))

Chez le chien, la localisation est caractéristique formant le triangle dorso-lombaire (figure 22). Cette localisation débute toujours à la base de la queue, puis s'étend à la région dorso lombaire, au périnée, aux cuisses puis à l'abdomen (11). Ces manifestations allergiques se manifestent occasionnellement par des papules et des excoriations (disparition de l'épiderme suite à des démangeaisons ; figure 23) avec croûtes visibles entre les poils.

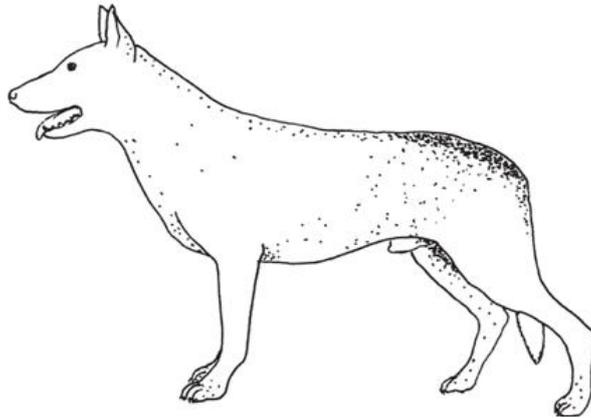


Figure 22 : localisation des lésions chez le chien
(KRAMER F.,MENCKE N., Flea biology and control (2001))

Les lésions peuvent évoluer dans le temps pour parvenir à une phase moins réversible : la phase chronique. Il a été défini 4 stades au cours de la DAPP :

- stade 1 : prurit sans lésion, érythème diffus et discret ;
- stade 2 : prurit avec lésions de type croûtes, papules et érythème marqué ;
- stade 3 : traumatismes auto-infligés ;
- stade 4 : lésions chroniques : alopecie, séborrhée, lichenification.



Figure 23 : Dermatite Allergique aux Piqûres de Puces chez un West Highland White Terrier
(lésions alopeciques et érythémateuses en région dorso-lombaire)

(PRELAUD P., 2004)

Chez le chat, il est observé principalement des dépilations auto-induites par léchage, d'abord localisée aux lombes (régions situées de part et d'autre de la colonne vertébrale), à l'abdomen, ou aux faces externes des cuisses puis, s'étendant ensuite à tout le corps du chat (dépilation extensive féline). Il est également observé la présence de multiples petites croûtes sur le dos et autour du cou (dermatite miliaire féline), s'étendant ici également à l'ensemble du corps (figure 24).

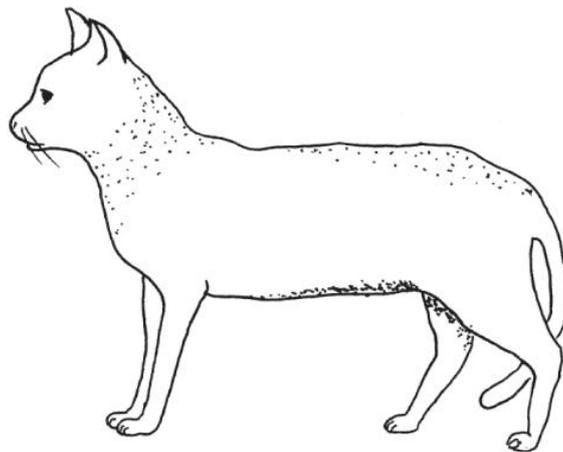


Figure 24 : localisation des lésions chez le chat

(KRAMER F., MENCKE N., Flea biology and control (2001))

Enfin, de manière plus rare, il est possible d'observer des plaies érosives, dues à la formation d'un complexe granulome éosinophilique (11).

Le traitement chez le chien et le chat passera, en plus de l'éviction de l'allergène, par le traitement des complications locales de la dermatite : shampoing anti-séborrhéique, antiseptique, topique, antibiotique, corticoïde. Il existe également un traitement hypo-sensibilisant par injections régulières, afin de stimuler le système immunitaire à l'allergène. Cependant, ce traitement reste très peu utilisé du fait de son coût (11).

1.5.1.2) Pour l'Homme

Les puces *Ctenocephalides* sp retrouvées massivement chez l'animal de compagnie (chien/chat), peuvent également piquer l'Homme en cas d'infestation massive de l'habitat.

Les piqûres se manifestent par de petits boutons rouges (papules, figure 25), souvent localisées au niveau des chevilles et sur les jambes, et provoquant des démangeaisons sans conséquence (17).



Figure 25 : piqûres de puces chez l'Homme

(<http://dermis.multimedica.de/dermisroot/fr/16794/diagnose.html> ; Sept 2016)

Les infestations de puces peuvent provoquer, chez les personnes infestées, une « psychose » provoquant insomnies et aussi retentissements psychiques. Ces troubles, relevant de la psychiatrie, constituent l'ectoparasitophobie. Faisant partie des infections nosocomiales, la lutte contre les puces est également une priorité au sein des établissements de santé (18).

1.5.2) Rôle pathogène indirect

En plus des nuisances directes, les puces peuvent être vecteurs de nombreux agents bactériens ou parasitaires responsables de différentes maladies plus ou moins sévères. Il sera traité dans cet ouvrage les agents transmis par les puces appartenant à *Ctenocephalides* sp, soit l'agent parasitaire *Dipylidium caninum* ainsi que les agents bactériens *Rickettsia* et *Bartonella*. *Yersinia pestis*, l'agent responsable de la peste est transmis par les puces du genre *Xenopsylla* (parasite externe du rat) voire même *Pulex irritans* (puce de l'Homme) tandis que la Tungose, est transmise par *Tunga penetrans* (« puce chique » spécifique de l'Homme dans les régions tropicales).

1.5.2.1) L'infestation par *Dipylidium caninum*

Dipylidium caninum est un ver plat appartenant à l'embranchement des Plathelminthes, de la classe des cestodes. La puce est son hôte intermédiaire (il est estimé que 1,2 à 2,3% des puces

sont infestées par la larve cysticercoïde)(19). Ce cestode est commun au chien, au chat et peut aussi se transmettre à l'Homme. Tout à fait bénin, cette infestation de l'intestin grêle est totalement asymptomatique (19).

C'est un ver plat, blanc, mesurant de 15 à 70 cm de longueur pour 2 à 3 mm de largeur (figure 26). Hermaphrodite, à corps segmenté, il est dépourvu de tube digestif.



Figure 26 : dipylidium caninum (vu au microscope)

(http://eleveursfelins.merial.com/pdf/1409-24-infestation_Dipylidium_caninum.pdf / 20/09/2016)

Le scolex (extrémité antérieure du cestode, figure 27) est composé d'un rostre rétractable garni de quatre couronnes de crochets lui permettant de se fixer sur l'intestin de l'hôte. C'est un parasite chymivore (se nourrissant du chyme, produit de la digestion) consommant une grande quantité de glucose, vitamines et oligo-éléments.

Son corps est formé d'anneaux (une centaine), appelés aussi proglottis (figures 27, 28 et 29). Les segments les plus postérieurs contiennent des capsules remplies d'œufs (de 8 à 15 œufs, mesurant de 35 à 40 micromètres de diamètre et plus ou moins sphériques, figure 30) dénommés capsules ovigères. Les proglottis les plus postérieurs, riches en capsules ovigères, se détachent du reste du « corps » pour se diriger vers l'anus (20).

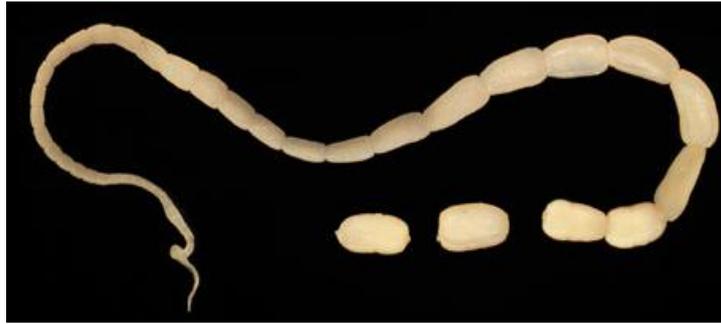


Figure 27 : dipilydium caninum, la tête se situe du côté le plus fin tandis que la partie postérieure libère les capsules ovigère riche en œufs

(<https://www.esccap.fr/vers-parasites-chien-chat/dipylidium-tenias-chien-chat.html> / 20/09/2016)



Figure 28 : proglottis de Dipylidium caninum, ils seront ingérés par les larves de puces une fois dans l'environnement de l'animal

(<https://www.esccap.fr/vers-parasites-chien-chat/dipylidium-tenias-chien-chat.html> / 20/09/2016)

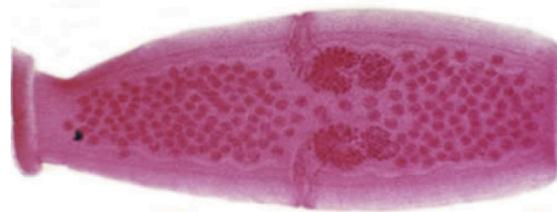


Figure 29 : proglotti mature de Dipylidium caninum vu au microscope, on discerne les capsules ovigères en nombre à l'intérieur

(<http://www.cdc.gov/dpdx/dipylidium/> 20/09/2016)



Figure 30 : capsule ovigère vue au microscope, contenant 8 œufs

(<http://www.cdc.gov/dpdx/dipylidium/> 20/09/2016)

Ce parasite se développe selon un cycle dit, dixène. Cela signifie qu'il y a présence d'un hôte intermédiaire qui est ici *Ctenocephalides* sp. La durée du cycle est d'environ 3 semaines (figure 31).

Dipylidium caninum vit dans l'intestin grêle de l'animal ou de l'homme parasité. Les segments ovigères sont éliminés pendant ou en dehors des périodes de défécation pour se retrouver dans l'environnement où les œufs vont être libérés de la capsule ovigère. Les larves de puces vont se nourrir de ces œufs, et ces derniers vont éclore dans le tube digestif des larves de puces, pour donner des larves cysticercoïdes (larves sans vésicule pourvues d'un appendice caudal et dont le scolex est invaginé (21)). Ensuite, il sera observé le passage de la larve cysticercoïde dans le système interstitiel de la puce (= hémocèle) afin de survivre jusqu'à la transformation au stade adulte de la puce (20) (22).

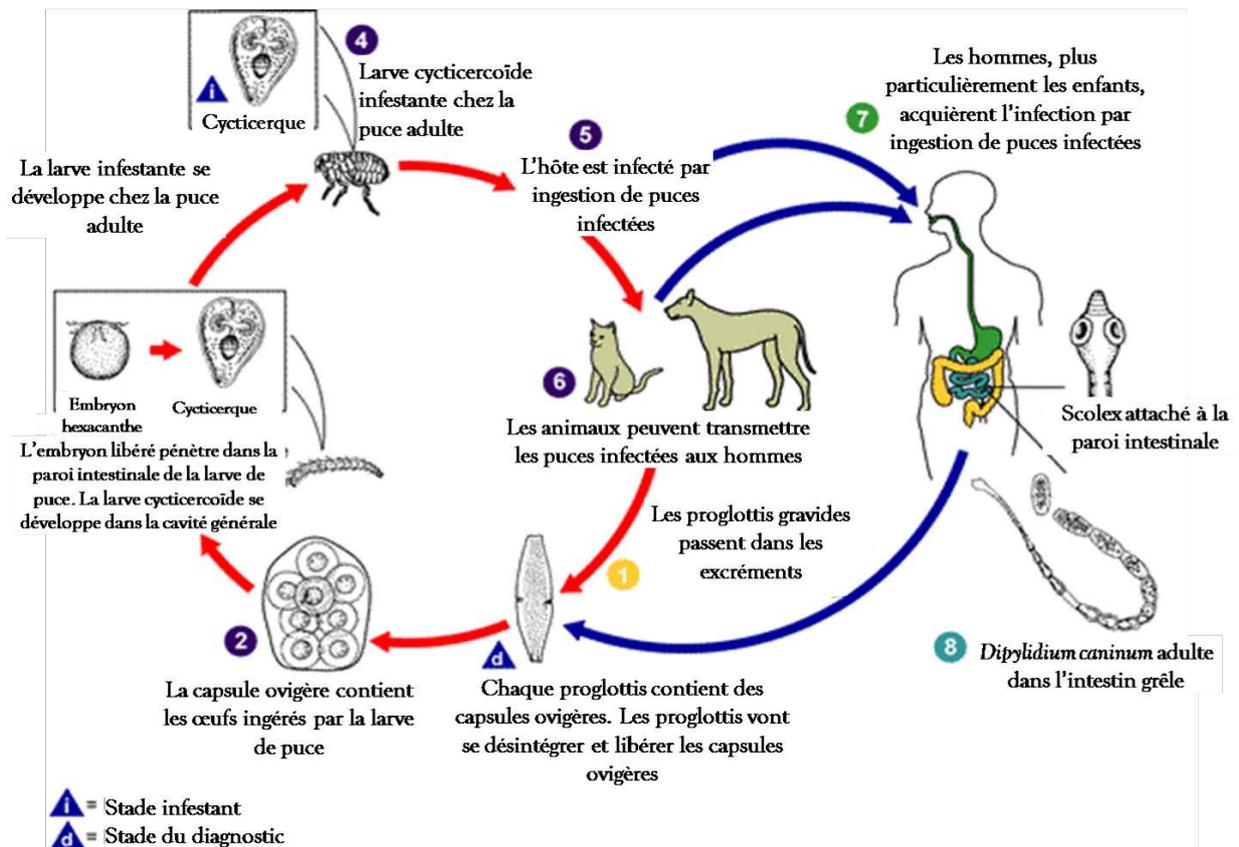


Figure 31 : cycle parasitaire de *Dipylidium caninum*

(<http://www.cdc.gov/dpdx/dipylidium/> 20/09/2016)

Les chiens ou les chats se contaminent en ingérant les puces infectées ; il en va de même pour l'Homme et plus particulièrement l'enfant.

1.5.2.2) Les rickettsioses

Les rickettsies sont des bactéries à développement intracellulaire obligatoire. De nombreux animaux constituent le réservoir naturel, l'Homme n'étant qu'un hôte accidentel. Les arthropodes, comme les puces, jouent un rôle dans le cycle infectieux en assurant la transmission inter-humaine, inter-animale ou de l'animal à l'homme de ces bactéries, sachant qu'il n'y a pas de transmission inter-humaine directe.

Les rickettsioses sont des zoonoses réparties en trois groupes :

- le typhus (typhus exanthématique et typhus murin) ;
- la fièvre boutonneuse ;
- le typhus des broussailles.

Il sera développé dans cette partie uniquement la fièvre boutonneuse, car c'est la seule des rickettsioses transmises par *Ctenocephalides* sp. En effet il existe une rickettsie du groupe

boutonneux *Rickettsia felis*. Cette rickettsie est de description récente (découverte en 1918 mais caractérisée entièrement seulement en 2001), et est capable d'être transmise à l'Homme via la puce du chat ou du chien (*Ctenocephalides felis* et *canis*) (23). Non seulement vectrice, la puce du chat est aussi un réservoir de la bactérie (24).

L'incubation, après la piqûre de puce, est de 7 jours et la rickettsiose sera évoquée devant un tableau clinique comprenant fièvre d'installation brutale, céphalées, arthralgies, myalgies, le tout évoquant un syndrome pseudo-grippal. De plus l'apparition vers le 5^{ème} jour, d'une éruption cutanée maculeuse ou maculo-papuleuse d'abord au niveau du tronc, puis se généralisant (figure 32), associée à la découverte d'une escarre cutanée d'inoculation (figure 33) ou la notion de piqûre d'arthropode, est caractéristique de la rickettsiose (25).



Figure 32 : éruption cutanée de type maculeuse sur le tronc
(<http://www.microbes-edu.org/etudiant/rickettsie.html> / 09/2016)



Figure 33 : escarre cutanée d'inoculation
(<http://www.microbes-edu.org/etudiant/rickettsie.html> / 09/2016)

Du point de vue biologique, il sera observé une leucopénie, une thrombopénie et une élévation des transaminases.

Les rickettsies ont un tropisme privilégié pour les cellules endothéliales afin de se reproduire ; des vascularites sont également observées dans les formes les plus sévères. Une vascularite est une inflammation d'un ou de plusieurs vaisseaux pouvant engager le pronostic vital selon le type de vaisseau touché (25).

Les rickettsioses sont difficilement diagnosticables et actuellement, celui-ci est biologique avec l'utilisation de techniques complexes telles que l'amplification génique, la culture en cellules eucaryotes, et aussi l'identification par séquençage de gènes (25).

1.5.2.3) Les bartonelloses

Les *Bartonella* sont des petites bactéries à GRAM négatif, intracellulaires facultatives, parasitant les hématies des mammifères qu'elles infectent (5). Parmi les 15 espèces découvertes à ce jour, cet ouvrage s'orientera à nouveau vers les espèces transmises par les puces du genre *Ctenocephalides felis* à savoir *B. henselae*, *B. clarridgeiae*, *B. quintana* et *B. koehlerae*.

Bien qu'il n'existe aucune démonstration du rôle de vecteur de *Ctenocephalides felis*, il a été prouvé que la puce du chat joue un rôle dans la transmission de la Bartonellose la plus répandue : la maladie des griffes du chat (taux d'infection des puces par *B. henselae* allant de 3 à 50%) (26) (27) (28).

La contamination de cette maladie se fait par une griffure ou une morsure de chats mâles âgés de moins d'un an. En effet, la puce porteuse de la bactérie l'inocule au félin via sa piqûre, mais aussi par l'intermédiaire des déjections (grâce à une amplification bactérienne réalisée par le tube digestif de la puce). Le chat infecté est asymptomatique et le nombre de bactéries circulantes dépasse facilement 1000 UFC/mL. A cela s'ajoutent les bactéries présentes en nombre dans les déjections de puces sur le pelage de l'animal. En se grattant, le chat contamine ses griffes et inocule la bactérie sous la peau de l'Homme lors d'une griffure (29) (5).

A la suite de la contamination, une lésion cutanée érythémateuse (figure 34) apparaît au point d'inoculation, 7 à 15 jours après inoculation. Cette lésion cutanée durera entre 3 et 14 jours. Ensuite, cette lésion évoluera dans 80% des cas avec développement, dans le territoire de drainage de la griffure, d'une adénopathie locorégionale (figure 35) persistant plusieurs semaines à plusieurs mois.



Figure 34 : lésion d'inoculation au point de la griffure
(http://ifr48.timone.univ-mrs.fr/Fiches/Bartonella_henselae.html / 10/2016)



Figure 35 : angiome cutané de la main
(Copyright Alexander von Humboldt Institute, Peru ; http://itg.author-eu/Generated/pubx/173/bartonellosis/verruqa_peruviana.htm / 09/16)

Ces adénites régressent de façon spontanée, mais parfois elles évolueront avec un tableau clinique caractérisé par la présence d'une suppuration et d'autres signes généraux associés tels que fièvre, malaise ou asthénie.

Touchant essentiellement les jeunes garçons, cette pathologie pourra se compliquer chez l'individu immuno-déprimé (VIH ou transplanté). En effet, en plus des atteintes cutanées, des

atteintes viscérales de type hépatique ou splénique, des septicémies et voire même des endocardites, ont été signalées (29).

2) La tique

2.1) Généralités

Les tiques sont des acariens de grande taille. Elles mesurent de 3 à 8 mm à jeun au stade adulte (figure 36), leur taille pouvant tripler lorsqu'elles sont gorgées de sang. Ectoparasites hématophages obligatoires, elles sont toutefois cosmopolites (elles ne sont pas regardantes sur l'hôte qui peut être un mammifère, un oiseau ou un reptile).

Capable de vivre jusqu'à une dizaine d'années (et même plusieurs années sans se nourrir grâce à la diapause), elles sont connues pour leur rôle de vecteur de nombreux agents bactériens, viraux et parasitaires.



Figure 36 : une tique attendant son hôte au sommet d'un brin d'herbe
(CDC / Dr Christopher PADDOCK)

2.1.1) Taxonomie

De par leur exosquelette, les tiques sont des invertébrés. Elles appartiennent aux métazoaires à cause de leur symétrie bilatérale, et se positionnent dans l'embranchement des arthropodes

grâce à leur exosquelette rigide et formé de chitine. Elles sont dépourvues d'antennes et de mandibules et sont des Chélicérates car elles possèdent des chélicères (appendices proches de la bouche permettant la préhension). Elles sont Arachnides grâce à leurs paires de pattes et enfin Acariens à cause de leurs corps non segmentés et fusionnés, composés d'un podosoma et d'un opisthosoma (30).

Selon la nouvelle classification systématique des tiques, l'ordre des Ixodida (riche de 880 espèces) est divisé en trois sous-ordres :

- les Argasina ou tiques molles (environ 180 espèces) ;
- les Ixodina ou tiques dures (environ 700 espèces) ;
- les Nuttallielina, ne comprenant qu'une seule espèce isolée en Afrique du Sud.

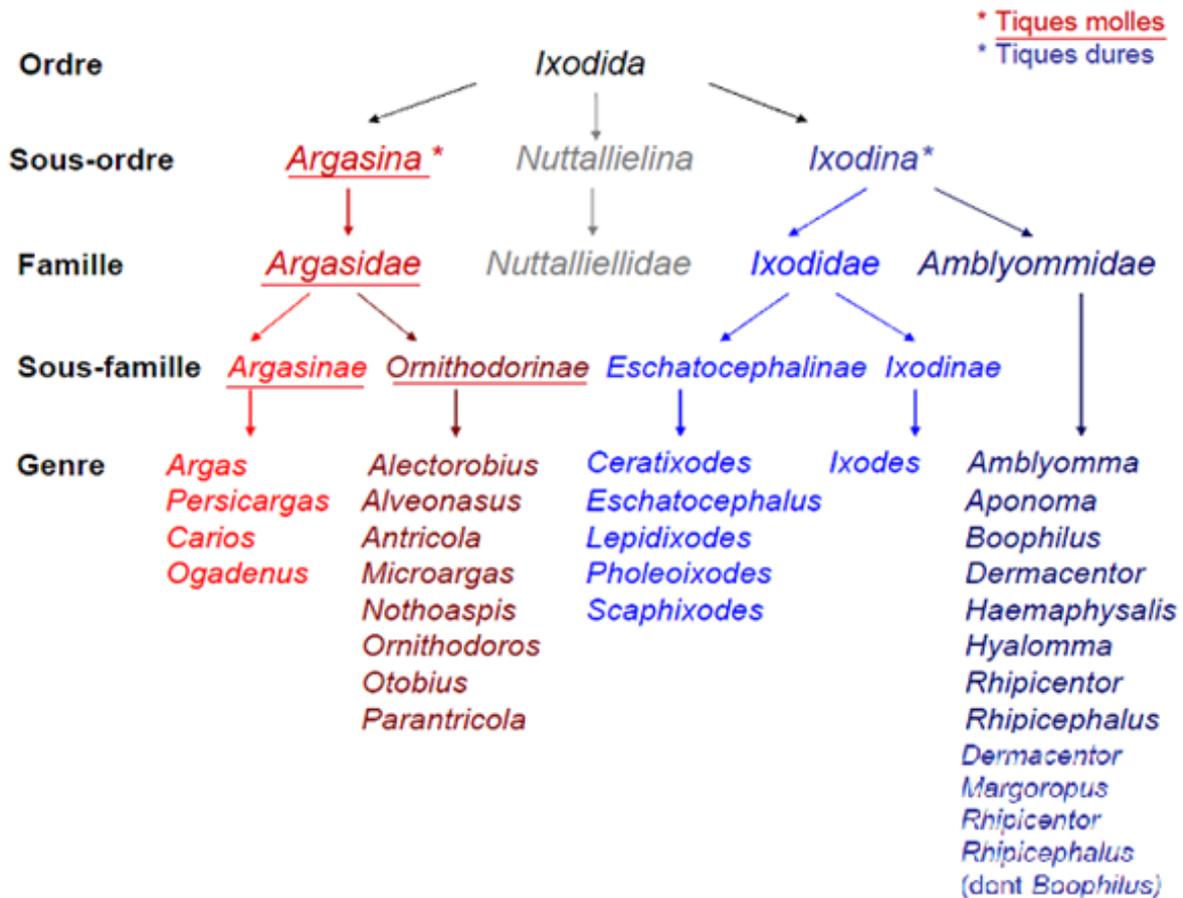


Figure 37 : Systématique des tiques
(Camicas et al., Ixodes (Exopalpiger) tasmani, 1998)

2.1.2) Différenciation inter-espèces

Les tiques sont rencontrées presque partout en France et en Europe, et au moins 12 espèces peuvent être retrouvées sur les carnivores domestiques. Il est très difficile de savoir à l'œil nu, à quelle espèce appartient une tique (car taille et couleur varient selon le stade de développement du parasite ainsi que du fait qu'il soit gorgé ou non de sang). Seuls les spécialistes armés de microscopes sont capables de reconnaître l'espèce. En France, les 3 espèces largement dominantes, sur lequel le sujet se centrera, sont *Dermacentor reticulatis*, *Ixodes ricinus* et *Rhipicephalus sanguineus*. Bien que ce soit toutes les trois des tiques dures, il sera abordé la différence entre tique dure et tique molle (8).

2.2) Anatomie de la tique

2.2.1) Anatomie externe

La tique possède un corps globuleux constitué d'un exosquelette, lui-même constitué de téguments, non segmentés, caractéristique commune aux acariens. En effet, il n'est pas possible de distinguer la tête du corps qui est composé de deux parties : le capitulum (partie antérieure) et l'idiosome (partie postérieure correspondant à l'abdomen soudé au céphalothorax) (figure 38).

2.2.1.1) Le capitulum

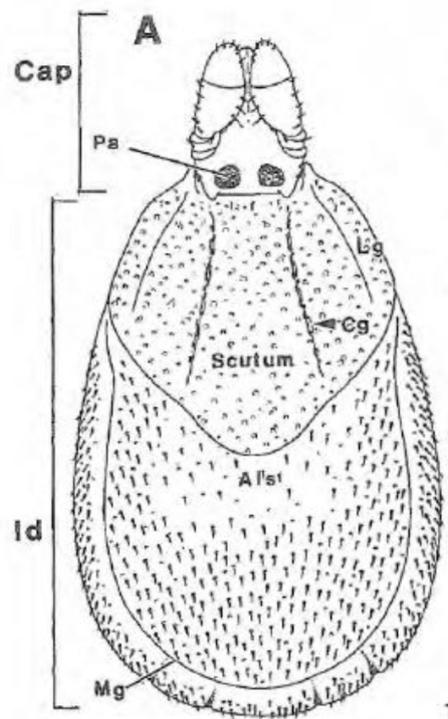


Figure 38 : schéma dorsal d'*Ixodes ricinus*

Cap = Capitulum = Gnathosoma ; Id = Idiosome

(SONENSHINE D.E., Biology of ticks, 1991)

Sur la partie antérieure qu'est le capitulum, il est distingué les pièces buccales (figure 39) permettant à la tique de se fixer sur son hôte afin d'y effectuer son repas (31) (32) :

- un hypostome axial et ventral muni de dents dirigés vers l'arrière et permettant une fixation solide ;
- en position axiale et dorsale, une paire de chélicères munis de crochets (organes dilascérateurs permettant de couper la peau de l'hôte) se superposant à l'hypostome pour former le rostre ;
- latéralement, une paire de pédipalpes, enveloppant les autres pièces buccales au repos. Ils ont un rôle sensoriel (car recouverts de soies sensorielles) et de stabilisation lors de la morsure.



Figure 39 : pièces buccales d'une femelle adulte appartenant à *Ixodes ricinus* vues au microscope à balayage électronique.

Au centre, en partie ventrale l'hypostome, en partie dorsale la paire de chélicères et de chaque côté les pédipalpes recouverts de soie

(Crédit : Science photo library)

Le capitulum, à la différence de l'idiosome qui va se déformer pendant l'engorgement, est un outil systémique pour les spécialistes. En effet, l'observation au microscope de cette partie de la tique, permettra de différencier une espèce longirostre (rostre long ; comme les Ixodidae.) d'une espèce brèvirostre (rostre court ; Dermacentor par exemple) (voire figure 40) (31).

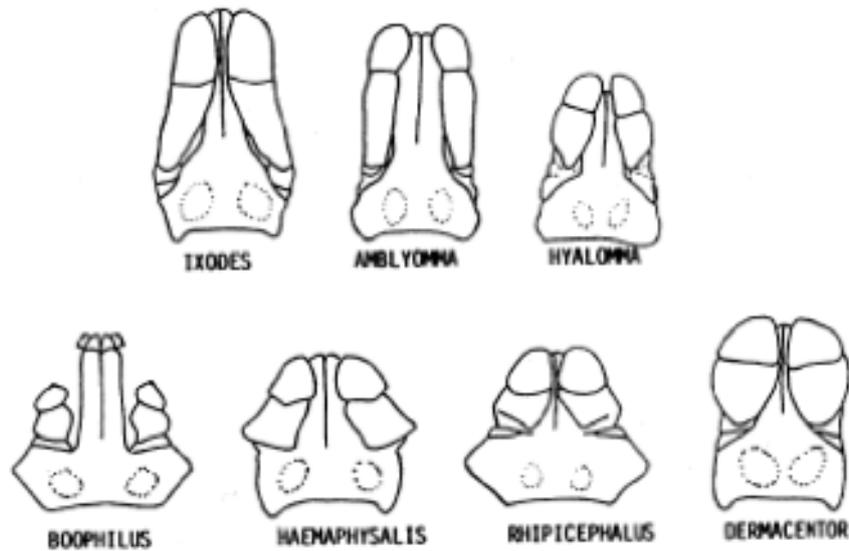


Figure 40 : différentes morphologies schématiques de capitulum de tiques
(Rodhain et Perez, 1985)

2.2.1.2) L'Idiosome

Le capitulum restant similaire quel que soit le sexe de la tique, c'est l'idiosome qui va permettre de faire la différence.

Effectivement, l'idiosome présente, sur sa vue dorsale, un écusson chitinisé, nommé scutum, recouvrant la totalité de la partie postérieure chez le mâle et uniquement le tiers antérieur chez la femelle. Le reste du tégument dorsal chez la femelle est appelé alloscutum : très souple et extensible, il permet l'augmentation considérable du volume de la femelle (figure 41).

C'est cette particularité qui va créer le dimorphisme sexuel chez la tique ; seule la femelle, de par sa capacité à augmenter le volume de son idiosome, va être capable de se gorger de sang. Le mâle, dont le volume est peu modifiable, se contentera de petits repas de sang (32) (31).



Figure 41 : illustration du dimorphisme sexuel chez la tique *Dermacentor albipictus* (<https://mffp.gouv.qc.ca/faune/sante-maladies/tique-origanal.jsp> / consulté le 26/09/16)

Sur la face ventrale, l'idiosome se décompose en deux parties qui sont unies (figure 42) :

- le **podosome** : segment où sont insérées les quatre paires de pattes. Les pattes sont constituées comme chez la puce, de six segments (la hanche ou coxa, le trochanter, le fémur, la patelle, le tibia et le tarse, le tout se terminant par deux griffes et une ventouse (appelé ambulacre, figure 42) ;
- l'**opisthosoma** (partie postérieure) regroupant quelques stigmates respiratoires et l'anus.

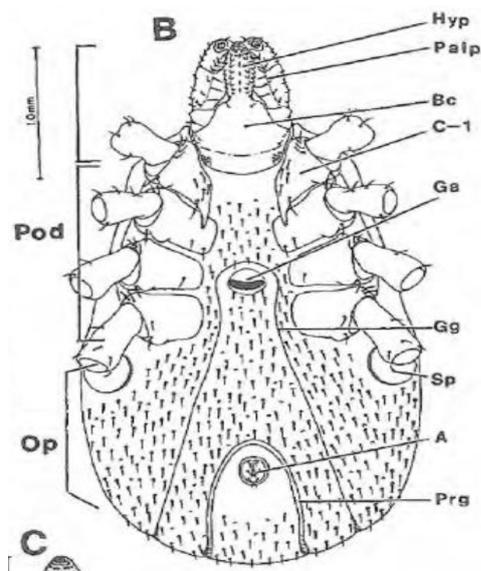


Figure 42 : Schéma ventral d'*Ixodes ricinus* (Sonnenshine D.E., *Biology of ticks*, 1991)

La première paire de pattes de la tique porte une dépression contenant l'organe de Haller (figure 43). C'est un organe sensoriel et olfactif sensible aux phéromones, à l'hygrométrie, au gaz carbonique, et aussi à l'ammoniac. A cela, s'ajoutent des poils sensoriels (=soie) capables de détecter vibrations et changement de température.

Capitiaux pour l'acarien, c'est grâce à ces différents atouts qu'il va pouvoir choisir correctement son hôte.



Figure 43 : Partie externe de la patte de la tique (organe de Haller sur partie supérieure) au microscope électronique à balayage
(Crédit : Science photo library)

2.2.2) Anatomie interne

2.2.2.1) L'appareil digestif

L'appareil digestif commence par la cavité buccale qui permet l'alternance entre succion du sang, déglutition et excrétion de salive.

En effet, une fois l'hypostome inséré dans l'épiderme de l'hôte, la tique sécrète, dans un premier temps, le ciment. Véritable ciment d'ancrage, il est constitué d'un noyau lipoprotéique recouvert de glycoprotéines et permet de combler l'espace entre les pièces buccales de la tique et la peau de l'hôte.

La salive provient de glandes salivaires très développées et volumineuses. Véritable cocktail pharmacologique, elle permet à la tique d'assurer son repas en contrant les réactions de rejet déclenchées par l'organisme hôte (30).

La salive possède de nombreuses propriétés :

- **anti-inflammatoire** et **anti-histaminique**: par sécrétion d'enzymes dites kininases, détruisant les kinines circulantes, médiatrices de l'inflammation ;
- **anti-oxydante** : grâce à la sécrétion d'enzymes, ici des peroxydases, qui vont lutter contre le stress oxydatif causé par la lyse cellulaire et la libération de peroxydes ;
- **anti-agrégant plaquettaire** : par la sécrétion d'une enzyme nommée apyrase ;
- **anti-coagulante** : par la sécrétion d'inhibiteurs enzymatiques, en particulier d'un inhibiteur serine-protéase dont fait partie la thrombine ;
- **anesthésiante** ;
- **anti-immunologique** : sécrétion d'un homologue d'une protéine de l'hôte, par exemple le Facteur Inhibiteur de Macrophage (MIF), ou encore par la sécrétion d'une protéine se liant aux immunoglobulines et les détruisant (33).

En plus de ce rôle de production de salive, les glandes salivaires permettent la régulation osmotique de la tique en excréant l'eau et les ions contenus dans le sang de l'hôte ; elles assurent, également, la régulation du volume de l'hémolymphe (33).

Concernant le mode d'effraction cutanée, il a été évoqué le terme de solénophagie (« capillary feeding ») chez la puce qui se procure le sang grâce à une trompe longue, perforante et cathétérisant les capillaires veineux. La tique répond aussi à un autre mode d'effraction qui est la telmophagie (« pool feeding ») : cela consiste à lacérer l'épiderme afin de créer l'hématome dans lequel elle va absorber le sang. Grâce à cette technique, cela lui permet le prélèvement d'agents infectieux présents hors du sang au niveau du derme (34).

Les tiques sont hématophages, et ne prennent que trois repas de sang sur toute leur vie, le repas s'étendant sur 3 à 14 jours. Ensuite, la tique se détache, tombe sur le sol pour muer ou pondre. Concernant le repas de sang, les tiques appartenant aux Ixodidae peuvent ingurgiter de 10 à 100 fois leurs poids en sang chaque jour, mais, comme vu au-dessus, de 50 à 70% du volume est rejeté via la salive (ions, eau).

Le repas de sang se décompose en plusieurs phases :

- une phase d'ingestion lente (4 à 8 jours, le poids de la tique augmente d'un facteur 10) ;
- une phase d'engorgement rapide (24h, le poids augmente à nouveau d'un facteur 10).

Le poids de la tique est un élément important qui conditionne son décrochement et l'activation de changements physiologiques (35).

Ensuite, une fois digéré dans les différents organes digestifs de la tique (estomac, caecum ; figure 44) le sang est excrété par le rectum sous forme de cristaux. Notons, qu'il existe un contact entre le caecum (équivalent de l'intestin) et les ovaires, expliquant le passage trans-ovarien (et donc à la descendance) de nombreux germes pathogènes (33).

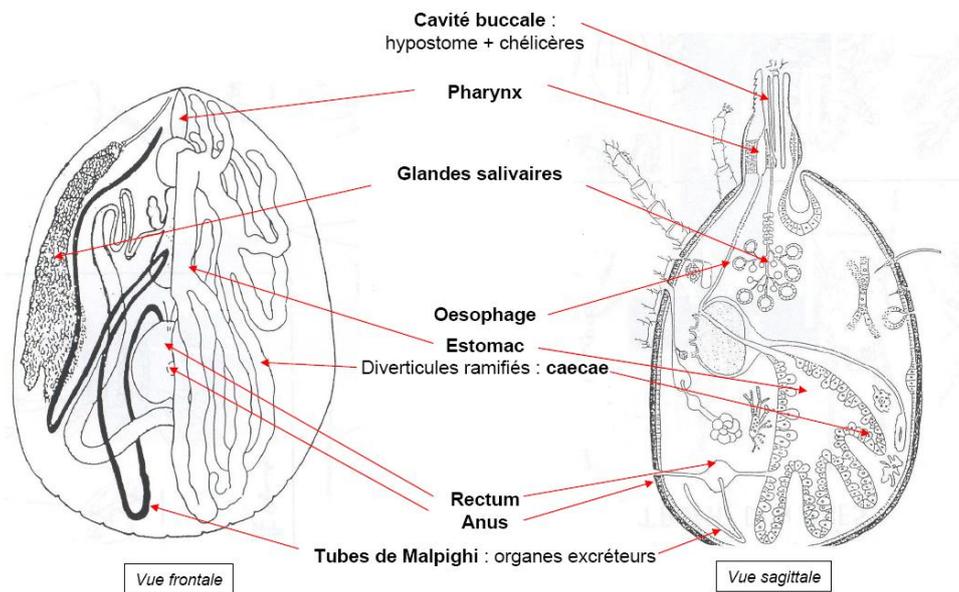


Figure 44 : Principaux organes du système digestif de la tique
(SONNENSHINE D.E., Biology of ticks, 1991)

2.2.2.2) L'appareil reproducteur

Chez la femelle, l'appareil génital est constitué d'un ovaire unique volumineux et en forme de fer à cheval. Il existe également un réceptacle séminal qui servira à stocker les spermatozoïdes. La présence d'un organe de Gené, constitué de glandes, permet durant la ponte, de recouvrir les œufs d'une cire lipidique les protégeant de la déshydratation, des champignons, des microbes et permettant aussi de les unir les uns aux autres.

Chez le mâle, deux testicules, individualisés ou partiellement fusionnés (notamment chez Ixodidae) sont reliés au spermatophore par le conduit éjaculateur.

Lors de l'accouplement (à terre ou bien sur l'hôte), le mâle introduit ses pièces buccales dans les voies génitales femelles, avant d'y insérer le spermatophore : en effet, le mâle ne possède pas d'organe copulatoire. Le transfert dure entre 2 et 3 heures (30) (35) (32) (31).

2.3) Cycle biologique

2.3.1) Choix de l'hôte

La tique, dans l'environnement, effectue sa chasse de l'hôte, que l'on nomme « la quête ». A l'apogée d'un buisson, d'une brindille, ou même d'un brin d'herbe, la tique attend, avec ses pattes antérieures tendues, le passage de l'hôte. Comme vu dans la partie sur l'idiosome (voir 2-2-1-2), sur les pattes antérieures se trouve l'organe de Haller permettant de « sentir » et de sélectionner l'hôte. Il faut savoir que, selon le stade d'évolution, la tique possède des hôtes préférentiels :

- les larves s'orientent vers les rongeurs, les insectivores (hérissons) ou encore les oiseaux ;
- les nymphes, moins exigeantes, se fixent sur petits et grands mammifères (renards, lièvres, rongeurs mais aussi en pâturage sur le mouton, lui conférant son nom vernaculaire : tique du mouton) ;
- les adultes, bien plus limitatifs, ne se fixent que sur les grands mammifères : cervidés (chevreuils) mais aussi sangliers, animaux domestiques (chiens de chasse) et animaux d'élevage (bovins, chevaux, moutons, porcs, chèvres).

Cependant, une erreur peut se produire lors du choix de l'hôte, et ce dernier sera dit hôte accidentel ; cela arrive dans environ 10% des cas chez la larve et 50% des cas chez la nymphe. L'Homme reste pour la tique un hôte accidentel.

2.3.2) Choix de l'environnement

La tique est sensible à différents facteurs qui sont :

- la **température**, principal facteur dynamique (= régulant l'organogénèse et son activité). En effet, c'est la température qui, dans des valeurs trop basses (7 à 10°C) impose le phénomène de diapause à la tique. A l'inverse, les températures dans des

valeurs trop élevées (supérieures à 32°C) provoquent une transpiration trop importante et dangereuse pour la tique, qui cherchera alors la fraîcheur dans l'humus forestier. Sa température optimale avoisine les 15-20°C.

- l'**hygrométrie**, facteur statique de survie pour la tique qui lutte constamment contre la dessiccation. Le taux d'humidité de l'air doit constamment dépasser 80% pour assurer une limite de survie à la tique ; en deçà, seuls les adultes les plus sclérifiés résisteront.
- La **photopériode**, elle aussi responsable du phénomène de diapause bien que la température soit plus importante. Il sera observé une entrée en diapause lorsque la photopériode diminue (lorsque les jours raccourcissent) ; à l'inverse, la tendance à la sortie du repos des différents stades, s'effectuera lorsque la photopériode augmente (lorsque les jours rallongent).

D'après ces trois facteurs importants pour la tique, il est aisé de dresser un portrait de l'habitat de la tique : celle-ci vit dans un milieu tempéré et humide.

Le cycle biologique de la tique (figure 45) va donc se dérouler du printemps à l'automne, avec pour certaines espèces, une diapause durant l'été afin d'éviter les températures trop élevées (figure 47). Préférant l'humidité, c'est dans les forêts que nous les retrouverons. En effet, la végétation et ses produits de décomposition assurent à la tique le niveau d'humidité nécessaire pour sa régulation thermique ; ainsi au-delà de 1300m d'altitude, si la végétation ne pousse plus, les tiques ne seront plus présentes. De plus, c'est dans les forêts que les tiques retrouveront leurs hôtes finaux principaux (35) (31) (36).

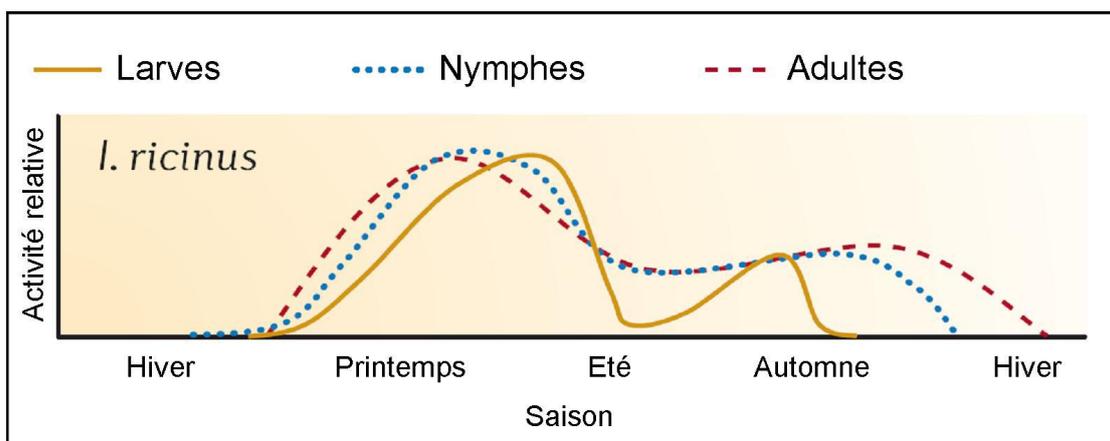


Figure 45 : activité saisonnière d'*Ixodes ricinus*
(MOUGEL P., La méningo-encéphalite à tiques, 2011)

A partir de ce constat, de l'étude de la charge parasitaire, et aussi grâce aux récoltes sur la végétation par la technique du drapeau, il a été possible de réaliser la répartition géographique des principales espèces en France (figures 46 à 48).

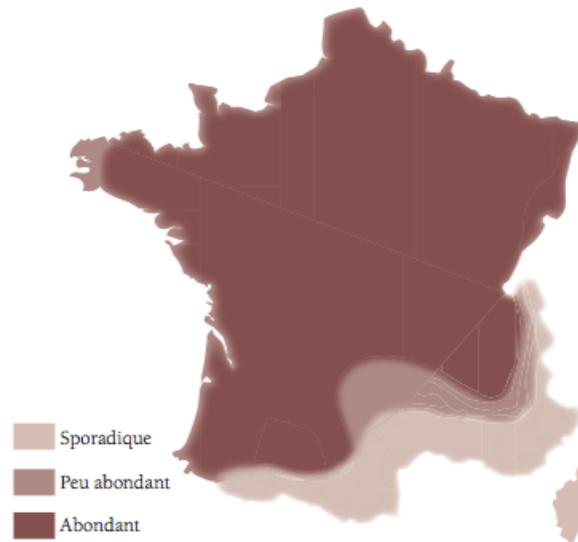


Figure 46 : Répartition géographique de *Dermacentor reticulatus* en France (ESCCAP, Lutte contre les ectoparasites du chien, 2011)



Figure 47 : Répartition géographique d'*Ixodes ricinus* en France (ESCCAP, Lutte contre les ectoparasites du chien, 2011)

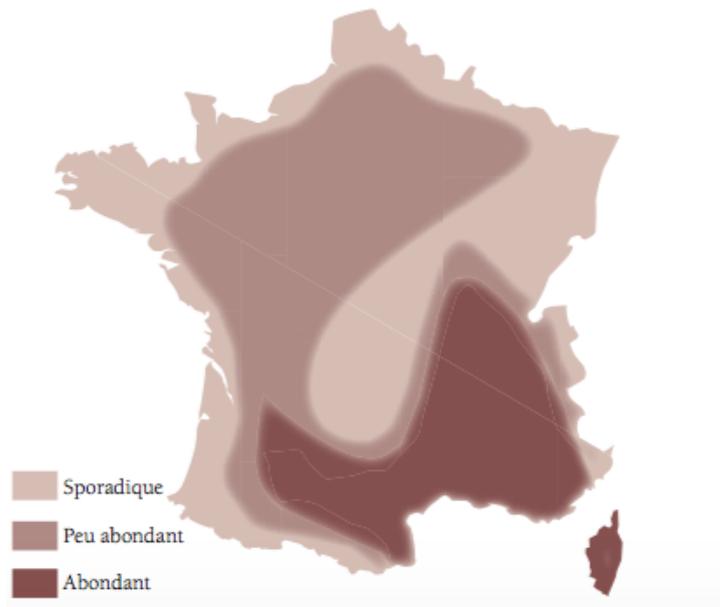


Figure 48 : Répartition géographique de *Rhipicephalus sanguineus* en France
(ESCCAP, Lutte contre les ectoparasites du chien, 2011)

Le territoire sud-est du pays est véritablement trop chaud et trop sec pour les tiques de type *Ixodes ricinus* et *Dermacentor reticulatus* ; ce territoire est, à contrario, le territoire de prédilection des tiques de types *Rhipicephalus sanguineus*.

Il est donc clair que la France est un pays d'accueil de choix pour les tiques de ces trois grandes espèces, et en particulier les forêts du territoire français.

2.3.3) Déroulement du cycle biologique

La tique présente 4 stades de développement : l'œuf, la larve, la nymphe et l'adulte. Dans le cas de plusieurs espèces vivant en France, telles que *Dermacentor reticulatus* ou même, *Rhipicephalus sanguineus*, le cycle est dit triphasique : cela signifie que chaque stade, excepté l'œuf, parasite un nouvel hôte (figure 49).

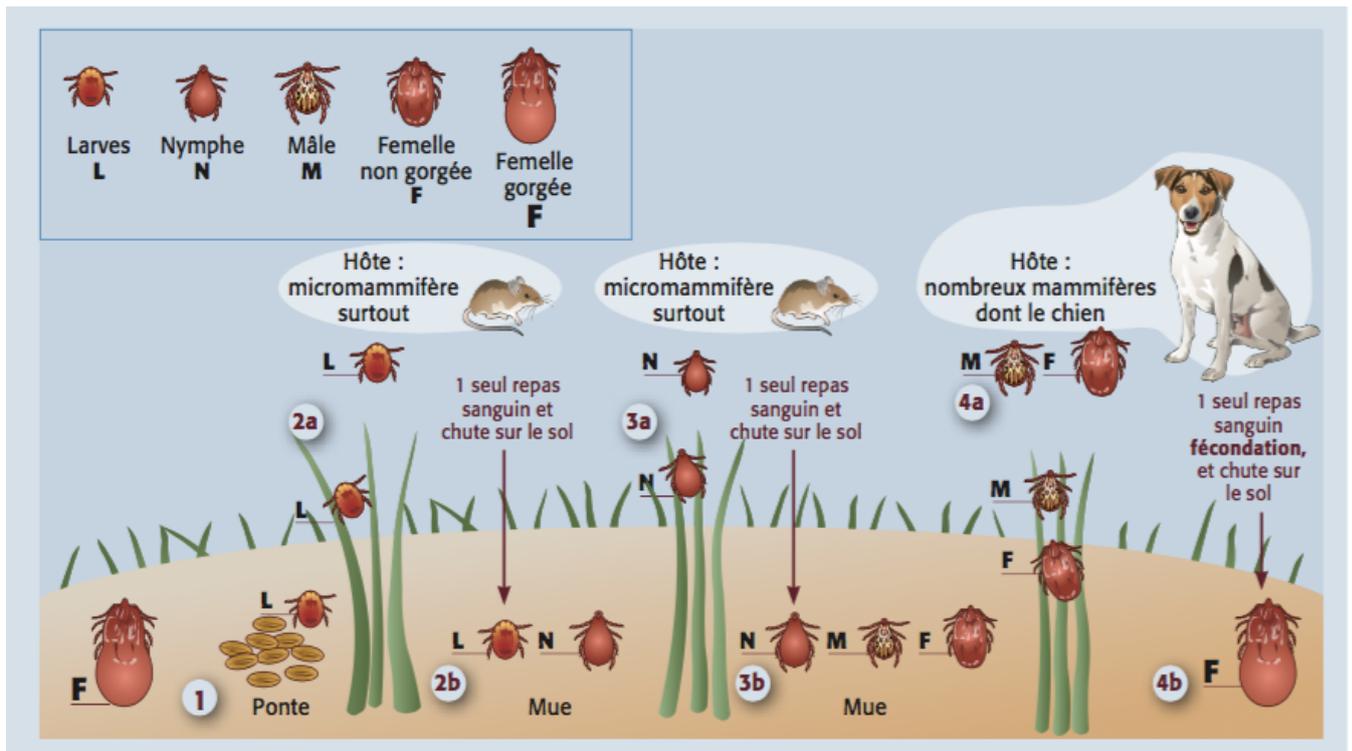


Figure 49 : cycle biologique de la tique
(ESCCAP, Lutte contre les ectoparasites du chien, 2011)

- **L'œuf** : après son ultime repas de sang, la tique femelle adulte fécondée, tombe sur le sol et pond dans un abri naturel. A proximité de son point de chute, sous une pierre ou dans la litière végétale, elle pond de 500 à 3000 œufs, sur une période de 5 à 20 jours. Les œufs éclosent sous 4 à 10 semaines selon les conditions extérieures. L'œuf éclos en larves hexapode (3 paires de pattes).
- **La larve** : une fois éclos, la larve a besoin de 2 semaines pour terminer sa transformation (durcissement des téguments et rééquilibrage osmotique). Une fois cette étape effectuée, la larve se met « en quête » d'un hôte pour se nourrir. Il s'agit à ce stade, d'un hôte à sa taille : un micromammifère (rongeur ou insectivore). Le repas de sang dure 3 à 7 jours et la larve augmente considérablement son poids (100 à 200 fois). Une fois rassasiée, la larve se laisse tomber et mue en nymphe (cela va durer 4 à 8 semaines, voire plus en fonction de la saison).
- **La nymphe** : de même taille que la larve gorgée et possédant 4 paires de pattes, elle suit le même comportement que la larve. Elle se met « en quête » d'un hôte du même type que celui de la larve (rongeur ou lapin). Le repas dure à nouveau 3 à 7 jours, puis la nymphe se laisse tomber. Ici, la différence, par rapport à la larve, est que le temps

de la mue dure entre 2 et 5 mois pour arriver au stade adulte. Durant cette mue, une différenciation sexuelle a lieu, donnant les tiques adultes, mâles ou femelles.

- **L'adulte** : après quelques semaines de repos sur le sol, l'adulte se met à nouveau « en quête » d'un hôte de grande taille, cette fois, chevreuil, sanglier, chien...). Le mâle ne prend pas de repas sanguin, sa préoccupation étant de trouver une femelle pour s'accoupler. C'est grâce à l'émission de phéromones qu'il va trouver la femelle, que ce soit sur le sol, ou sur l'hôte pendant qu'elle prend son repas. Ce dernier repas durera 8 à 10 jours et une fois tombée sur le sol, il s'écoulera 2 mois, le temps que la tique femelle digère le sang et que la maturation des œufs ait lieu.

Malgré le nombre important d'œufs pondus, la population de tique reste stable, du fait de nombreuses pertes durant le cycle biologique. Ainsi, il faut environ 1000 œufs pour obtenir un adulte (31) (8) (30). La tique subit aussi une sélection naturelle et fait partie de la chaîne alimentaire : les principaux consommateurs de tiques sont les oiseaux (les passereaux en particulier mais aussi les pique-boeufs), les poules, certains mammifères tels que les taupes, les musaraignes et aussi les écureuils ou encore les araignées et les fourmis.

2.4) Pouvoir pathogène de la tique

2.4.1) Rôle pathogène direct

Les tiques ont un rôle pathogène direct à plusieurs niveaux :

- **spoliation sanguine** : dans le cas d'infestation massive, le prélèvement sanguin n'étant pas négligeable, il est possible de voir apparaître une anémie chez l'hôte infesté ;
- **réaction cutanée** locale au point d'ancrage de la tique, générant une inflammation possiblement accompagnée de prurit et de douleur. Dans certains cas, il est possible d'observer chez l'animal des réactions d'hypersensibilité, se manifestant par des réactions cutanées violentes au point de fixation ; cependant, cela crée chez l'animal une immunité acquise qui lui permet de le protéger d'infestations ultérieures). Créant un point d'entrée dans l'organisme de l'hôte, la morsure de la tique peut entraîner des surinfections bactériennes (30) ;
- **paralysie** : observable lors d'infestation par certaines espèces de tiques possédant dans leurs salives des neurotoxines assez virulentes pour en déclencher. On les observe notamment, lorsque le point d'ancrage se situe proche de la nuque ou de la colonne

vertébrale. Une guérison rapide et totale survient après le retrait de la tique mais, a contrario, après 4 jours de fixation, il est observé une fièvre à 40°C associée à une paralysie des membres inférieurs s'étendant aux centres respiratoires et pouvant entraîner la mort de l'hôte rapidement.

2.4.2) Rôle pathogène indirect

La tique possède une excellente capacité de vectorisation de germes infectieux. Il est vrai que, de par son cycle biologique et ses différents repas de sang sur différents hôtes, la tique multiplie les chances de contracter et de redistribuer les germes. Ainsi, les tiques sont, après les moustiques, les principaux vecteurs de maladies sur la planète (on ne dénombre pas moins d'une centaine de maladies).

La tique ne contracte aucune maladie car le germe reste inactif au sein de son organisme. C'est ce qui en fait un vecteur de choix, et même un réservoir de qualité pour les germes. Plus la tique est contaminée tôt, plus elle est capable de la transmettre à un autre hôte au sein de son cycle biologique. En effet, la transmission du germe se fait à plusieurs niveaux :

- **transmission du germe sur l'hôte atteint** ; pour cela, il faut que le micro-organisme soit en phase virémique ou bactériémique (présent dans le sang). Cette transmission n'est efficace que si le germe reste longtemps dans le sang et si le volume de sang ingéré est important ;
- **transmission au sein de la même tique** malgré les mutations ;
- **transmission horizontale** à d'autres tiques lors du repas sanguin sur le même hôte (sain) ; le phénomène est appelé co-repas (« cofeeding » ; figure 50). Pour cela, il faut que les deux tiques se nourrissent à proximité l'une de l'autre sur l'hôte, et c'est par la salive (et ses propriétés immuno-modulatrices) que le germe se transmet. Cette transmission est plus efficace que la transmission classique (tique saine sur hôte atteint), car ici le taux de contamination est de 68% contre 10% ;
- **transmission verticale** de la mère à ses œufs via une transmission trans-ovarienne.

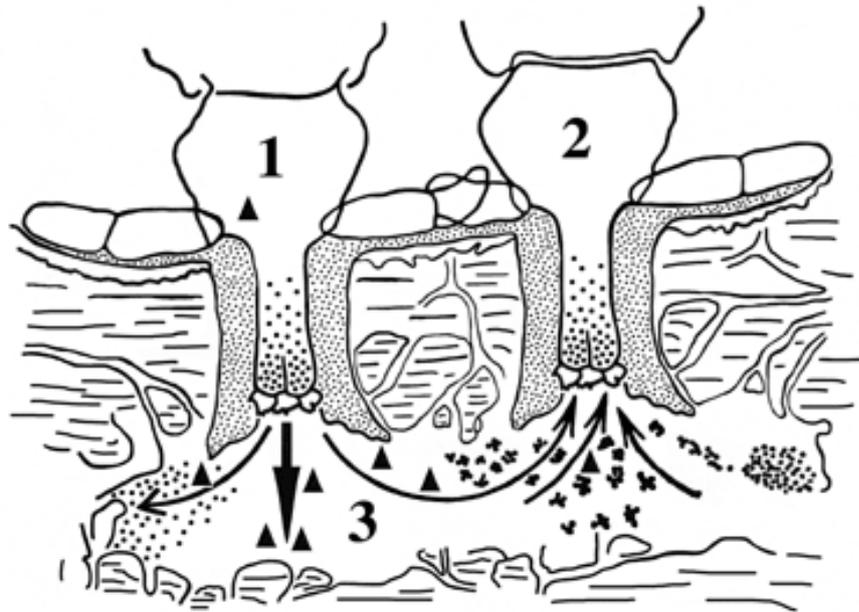


Figure 50 : illustration du « co-feeding »

Transmission du germe de la tique 1 infectée à la tique 2 saine par relargage de la salive au niveau de la lésion de gorgement

(HUBER K., Tiques et maladies transmises. 2010)

Parmi les centaines de maladies que les tiques sont capables de transmettre, il ne sera traité ici que des maladies transmises par les tiques présentes en France (*Ixodes ricinus*, *Rhipicephalus sanguineus* et *Dermacentor reticulatus*, tableau 2). Il faut rappeler que les tiques sont parfois porteuses de plusieurs agents pathogènes en même temps, provoquant chez l'hôte des co-infections, difficilement diagnosticables. Il sera vu en particulier, la maladie de LYME qui fait de plus en plus parler d'elle, puisqu'elle touche plus de 27 000 personnes chaque année en France (37). Ces pathologies provenant de différents germes, elles seront catégorisées en 4 groupes : les bactérioses, les viroses, les protozooses et les nématodoses (31).

MALADIE	AGENTS PATHOGÈNES	HÔTES	VECTEURS	DISTRIBUTION GÉOGRAPHIQUE EN EUROPE	SÉVÉRITÉ DES SIGNES CLINIQUES CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT
Protozooses					
Piroplasmoses (babésioses)	<i>Babesia canis canis</i>	Chien	<i>Dermacentor reticulatus</i>	Sud de l'Europe, Europe centrale jusqu'à la Baltique	Modéré à sévère
	<i>B. canis vogeli</i>	Chien	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Sud de l'Europe	Léger à modéré
	<i>B. gibsoni</i> et <i>gibsoni like</i>	Chien	<i>Haemaphysalis</i> spp. <i>Dermacentor</i> spp.	Rare et sporadique en Europe	Modéré à sévère
	<i>Babesia (Theileria) annae</i>	Chien	<i>Ixodes hexagonus</i> **	Nord ouest de l'Espagne, France	Modéré à sévère
Hépatozoonose	<i>Hepatozoon canis</i> *	Chien	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Sud de l'Europe	Léger, subclinique
	<i>Hepatozoon</i> spp.	Chat	inconnu	Espagne	
Nématodoses					
Filarioses	<i>Acanthocheilonema (Dipetalonema) dracunculoides</i> , <i>Acanthocheilonema (Dip.) grassi</i> , <i>Acanthocheilonema (Dip.) reconditum</i>	Chien	<i>Rhipicephalus sanguineus</i> †	Sud de l'Europe	Faible
Bactérioses					
Bartonelloses	<i>Bartonella</i> spp.	Nombreux animaux, chien, chat, humain	Tiques suspectées †	Partout en Europe	Communément infection subclinique, endocardite chronique
Borréliose (maladie de Lyme)	Complexe <i>Borrelia burgdorferi</i> (particulièrement <i>B. garinii</i> , <i>B. afzelii</i> en Europe)	Nombreux animaux, surtout rongeurs	<i>Ixodes ricinus</i> , <i>I. hexagonus</i> , <i>I. persulcatus</i> , <i>D. reticulatus</i>	Partout en Europe	Principalement subclinique, parfois signes cliniques
Ehrlichiose (monocytaire)	<i>Ehrlichia canis</i>	Chien (chat)	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Sud de l'Europe, suivant la distribution du vecteur	Modéré à sévère
Anaplasmose (ehrlichiose granulocytaire)	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	Nombreux animaux, chien, chat, humain	<i>I. ricinus</i>	Partout en Europe	Infection légère à subclinique, communément modéré avec léthargie
Anaplasmose (thrombocytopénie cyclique infectieuse)	<i>Anaplasma platys</i>	Chien	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Sud de l'Europe, suivant la distribution du vecteur	Communément asymptomatique
Infections rickettsiales (fièvre boutonneuse méditerranéenne)	<i>Rickettsia conorii</i>	Chien	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Sud de l'Europe, suivant la distribution du vecteur	Infection subclinique, ou modéré avec léthargie
Coxiellose (fièvre Q)	<i>Coxiella burnetii</i>	Ruminants, chien, chat, humain	<i>Ixodes</i> spp. † <i>Dermacentor</i> spp.	Partout en Europe	Infection subclinique
Tularémie	<i>Francisella tularensis</i>	Lagomorphes, chat	<i>Ixodes</i> spp. † <i>Dermacentor</i> spp. † <i>Haemaphysalis</i> spp. † <i>Rhipicephalus sanguineus</i> †	Sud de l'Europe	Infection subclinique. Occasionnellement modéré à sévère chez les jeunes chats
Viroses					
Encéphalite européenne à tiques	Virus d'encéphalite (Flavivirus)	Nombreux animaux, rongeurs, chien	<i>Ixodes ricinus</i> , <i>I. persulcatus</i>	Europe centrale, Europe de l'est, Europe du nord	Signes neurologiques, peut être modéré mais rarement rapporté
Louping ill	Virus Louping ill (Flavivirus)	Nombreux animaux, surtout moutons, chien	<i>Ixodes ricinus</i>	Royaume-Uni, Irlande	Signes neurologiques, rarement rapporté

* La transmission d'*Hepatozoon* spp. se fait par ingestion de la tique et non par morsure de tique

** Transmission non encore démontrée expérimentalement

† Les tiques ne sont pas les seuls arthropodes vecteurs pour ces agents pathogènes

Tableau 2 : Tableau regroupant les principaux agents pathogènes transmis par la tique (ESCCAP, Lutte contre les ectoparasites du chien, 2011)

2.4.2.1) Les bactérioses

- **Borréliose** (maladie de LYME)

De par son incidence en France, il est intéressant de se pencher un peu plus sur la maladie de LYME. C'est une maladie infectieuse émergente, selon les spécialistes des maladies infectieuses, et un million de personnes seraient infectées chaque année en Europe (38).

Egalement nommé érythème chronique migrant, elle est due à une bactérie de la famille des spirochètes et du genre *Borrelia*, mais principalement à l'espèce *Borrelia burgdorferi*. Les espèces de ce genre de bactéries ont toutes un tropisme vers un organe différent (les articulations pour l'espèce *B.burgdorferi*, la peau pour *B.afzelii*, ou encore le cerveau pour *B.garinii*). Cependant, il est retrouvé souvent un « cocktail » de ces différentes espèces au sein de la tique, ce qui explique le polymorphisme de cette maladie. Dans la majorité des cas, il est possible d'observer l'érythème chronique migrant (figure 51) (39).

La maladie de Lyme n'est pas contagieuse entre hommes ou entre animaux, et il est estimé que le risque de contamination est très restreint si la tique est retirée dans les 48h. En effet, l'activité principale de la tique, durant les 36 premières heures, est l'ancrage sur l'hôte. C'est seulement une fois ancrée, qu'elle commencera son repas de sang et, par intermittence le relargage de la salive et donc des agents infectieux (23).

Les manifestations pathologiques suivent une évolution selon 4 phases :

- **phase primaire** : l'érythème chronique migrant, qui est une lésion dermatologique circulaire ayant pour point de départ le point d'ancrage de la tique (figure 51). C'est une lésion chaude non prurigineuse disparaissant spontanément en 3 à 4 semaines. Elle n'apparaît que dans 50% des cas mais quoiqu'il arrive, il sera systématiquement retrouvé un syndrome pseudo-grippal ;



Figure 51 : érythème chronique migrant
(Crédit : James Gathany)

- **phase secondaire** : elle apparaît à la disparition de l'ECM, soit un mois après la morsure. Elle correspond à la diffusion massive des bactéries dans l'organisme de l'hôte. C'est à ce moment qu'il sera observé des atteintes cutanées, cardiaques (troubles de la conduction, douleurs thoraciques dont le plus dangereux est le risque de blocage auriculo-ventriculaire), rhumatologiques (de type arthrite, et souvent au niveau des genoux), neurologiques (il est décrit une triade de neuroborrelioses : méningites lymphocytaires (céphalées), névrite crânienne (paralysie faciale) et polyradiculonévrite (douleurs type zona), oculaires (conjonctivites, keratites) ;
- **phase tertiaire ou tardive** : il s'agit d'une phase présentant les mêmes atteintes que la phase secondaire mais leur étiologie étant maintenant due à une maladie de type « auto-immune » ;
- **syndrome post-Lyme** : observé après la guérison de la maladie de Lyme, ce syndrome présent chez certains patients est composé d'asthénie, de douleurs chroniques, de myalgies et même de difficultés cognitives. Comme vu en phase 3, ce syndrome post-Lyme représente la transformation de la maladie aiguë en maladie chronique.

La maladie de Lyme est une maladie dont les symptômes sont rapidement maîtrisés si elle est rapidement prise en charge par une simple antibiothérapie. Par contre, si la maladie est amenée à évoluer, due à la difficulté du diagnostic, celle-ci peut devenir rapidement

invalidante et évoluer en une maladie chronique, auto-immune, dans laquelle les traitements seront difficiles à trouver. Il n'existe pas de traitement à l'heure de cet écrit.

- **Rickettsiose et Bartonellose**

Il existe encore un doute sur le vecteur de ces 2 pathologies, les deux germes responsables ayant été retrouvés chez la puce et la tique. C'est pourquoi, elles ont été développées plus haut dans la partie pouvoir pathogène de la puce (1-5-2).

- **Erhlichiose et Anaplasmosse :**

Voisine des rickettsies, les deux germes responsables, *Erhlichia* et *Anaplasma*, sont des bactéries intracellulaires se multipliant au sein des monocytes ou des granulocytes et empêchant ainsi le phénomène de phagocytose. Les symptômes externes passent inaperçus bien que la numérotation de la formule sanguine révèle une leucopénie et une thrombocytopénie, entraînant un effet immuno-suppresseur pouvant être fatal en cas de co-infection.

- **Coxiellose**

Aussi nommée fièvre Q, elle est due à une bactérie du genre *Coxiella*, hautement infectieuse. Une seule bactérie permet le développement de la maladie. Généralement asymptomatique, il est cependant possible de noter, après 2 à 3 semaines d'incubation, un syndrome pseudo-grippal, un syndrome respiratoire (de type pneumopathie avec douleurs thoraciques), un syndrome hépatique (allant jusqu'à l'ictère), un syndrome neurologique (méningite, encéphalite) et aussi un syndrome cardiaque (endocardite mortelle). Cette maladie est non négligeable, puisque 1% des cas sont mortels.

- **Tularémie**

Elle est due à la bactérie *Francisella tularensis*. C'est une maladie, à déclaration obligatoire, de par son potentiel intérêt en bioterrorisme. Après une incubation de quelques jours, une forte fièvre apparaît, accompagnée de céphalées, sueur et asthénie. Elle évolue vers la mort dans 1% des cas, suite à la nécrose du système lymphatique, avec surtout nécroses des ganglions proches du point d'entrée.

2.4.2.2) Les viroses

Tous les virus transmis par les tiques sont dits arbovirus. Ce sont des virus émergents dont la mortalité est non négligeable.

- **L'Encéphalite Européenne à Tiques**

C'est un virus, appelé Flavivirus, qui provoque chez l'Homme une « grippe estivale ». Aussi connue sous le nom de Tick-Borne Encephalitis (TBE), la méningo-encéphalite à tiques représente un réel problème de santé publique du fait de sa fréquence et sa gravité.

L'incubation dure 1 à 2 semaines, avec un démarrage brutal (fièvres, céphalées, frissons, suite à la multiplication du virus dans le cerveau). Après une période de rémission, apparaissent ensuite des signes d'atteinte méningée et neuropsychique (obnubilation, prostration, ou bien agitation, délire...). Les séquelles paralytiques sont fréquentes et la létalité est élevée : de 1 à 20% en Europe car c'est une forme de méningite lymphocytaire (40).

- **Louping Ill**

Encore appelée encéphalomyélite ovine, elle est aussi due à un Flavivirus. Elle concerne principalement les moutons et est retrouvée particulièrement au Royaume Uni et en Irlande. Le virus se multiplie dans le nœud lymphatique drainant la morsure, puis se dirige rapidement vers le cerveau. Cette pathologie provoque une fièvre biphasique, suivie d'une dépression, d'une ataxie (perte de la coordination des mouvements) et évolue vers une paralysie des postérieurs, coma et mort de l'animal.

2.4.2.3) Les Protozooses

- **Piroplasmose (Babésiose)**

Causée par des protozoaires nommés Babesia, et se développant dans les hématies des animaux réceptifs, ces agents sont responsables de syndrome hémolytiques. Après 2 à 3 semaines d'incubation, il est observé hyperthermie, hémolyse, anémie, hémoglobinurie et même ictère. Des complications hépato-rénales peuvent mener à la mort. Babesia canis est capable de tuer un chien immuno-compétant en 3 à 4 jours. Il faut donc être très vigilant aux signes d'appels après une morsure de tique (fièvre, perte d'appétit, abattement, urines foncées).

2.4.2.4) Les Nématodoses

- **Filariose**

La filariose est une pathologie causée par un nématode (un ver), la filaire. La tique (*Rhipicephalus sanguineus*) transmet uniquement l'espèce *Acanthocheilonema dracunculoïdes*, parasite de la cavité péritonéale des chiens. Cette maladie est le plus souvent asymptomatique.

La plus dangereuse des filarioses, la dirofilariose cardio-pulmonaire (*D.immitis*), est transmise par les moustiques. Cette filariose est capable de tuer l'animal, suite à l'infestation du tissu musculaire du cœur droit et de l'artère pulmonaire.

Ainsi, puces et tiques ont cette capacité de transmettre un bon nombre de maladies pouvant mettre à mal l'animal comme l'homme. Lutter contre ces parasites vecteurs, que sont la puce et la tique, est un réel enjeu de santé public. Les laboratoires spécialisés dans la production d'antiparasitaires externes l'ont bien compris et ne cessent, depuis quelques années, d'améliorer leurs formules afin de proposer des produits de plus en plus intraitables avec ces parasites, tout en songeant à une galénique permettant aux propriétaires d'animaux de compagnie d'en faciliter l'administration

**CHAPITRE II : BILAN DES ANTI-
PARASITAIRES EXTERNES PRESENTS
SUR LE MARCHE**

1) Le marché des anti-parasitaires externes

En vente libre ou sur prescription vétérinaire, les anti-parasitaires externes représentent une part non négligeable du marché pharmaceutique.

Ces produits possèdent tous un effet insecticide propre, mais agissent également sur le comportement du parasite adulte et parfois aussi, sur le développement des stades intermédiaires.

Les anti-parasitaires externes agissent de différentes manières. En effet, on retrouve :

- un **effet répulsif** (repellent effect), empêchant le contact hôte/arthropode ;
- un **effet de chasse/fuite** (flushing effect), entraînant la fuite de l'arthropode ;
- un **effet de chute** (knock down effect), amenant rapidement la chute avant le repas de sang (action en moins de 60 minutes) ;
- un **effet anti-gorgement** (anti-feeding effect), occasionnant un trouble du comportement chez l'arthropode empêchant le repas de sang ;
- un **effet insecticide** (killing effect) qui, par prolongement des effets ci-dessus, amène l'arthropode à mourir.

En plus des effets cités, ces molécules doivent avoir une rémanence sur l'animal avec une période définie, durant laquelle l'activité reste égale ou supérieure à 95% (41) (42).

2) Principes actifs anti-parasitaires externes chez les carnivores domestiques

Il existe plusieurs molécules qui, soit associées, soit utilisées seules, composent les formules des différents anti-parasitaires externes.

2.1) Les organochlorés

Dans cette famille, parmi les plus anciens insecticides-acaricides, le lindane (figure 52) est un neurotoxique inhibiteur de l'acide gamma aminobutyrique (GABA, neuromédiateur inhibant l'activité musculaire) et un stimulant des canaux sodiques ; son action entraîne convulsions et mort de l'arthropode. Encore utilisé jusqu'à 2008 dans une spécialité auriculaire, le lindane a depuis été rayé de l'arsenal thérapeutique vétérinaire du fait de sa toxicité (stérilité et malformation fœtale) mais aussi de sa rémanence dans l'environnement (41) (42).

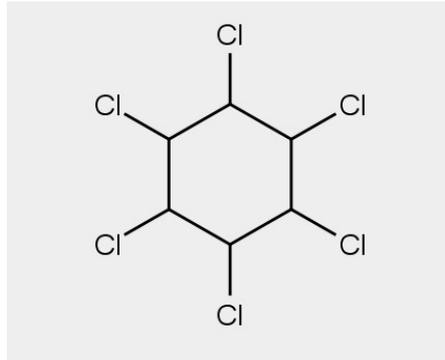


Figure 52 : lindane

(BIARD M., Evaluation du potentiel phototoxique des APE, 2012)

2.2) Les organophosphorés

Esters ou amides d'acides phosphoriques, ce sont des inhibiteurs irréversibles de l'acétylcholinestérase, entraînant contractions musculaires spontanées et paralysie, puis mort de l'insecte. Ils ont un spectre large mais une rémanence limitée à quelques jours, associée à une toxicité importante chez l'animal traité (vomissements, tremblements, hyperexcitabilité et salivation) et ce, malgré la présence d'un antidote (l'atropine). Tout comme le lindane, cette classe de molécules n'est plus utilisée, car obsolète (41) (42).

2.3) Les carbamates

Esters de l'acide carbamique, ils ont une activité similaire à celle des organophosphorés (anti-cholinestérasiques). Tout comme les organophosphorés, ils n'ont qu'une faible rémanence, d'où leur faible utilisation.

2.4) Les pyréthrines naturelles et les pyréthrinoïdes de synthèse

Extraits des capitules floraux du pyrèthre de Dalmatie (*Tanacetum cinerariifolium*, figure 53), ce sont des esters d'acide chrysanthémique et de l'acide pyréthrique (molécules instables à l'eau, à la lumière et à la chaleur).



Figure 53 : capitule floral de Pyrèthre de Dalmatie d'où est extrait la pyrèthrine
(Crédit : Kenpai, Japan's photo)

La synthèse a permis, au fil des générations de pyrèthrinoides synthétisés, d'arriver à une molécule beaucoup plus stable et rémanente.

Les pyrèthrines et les pyrèthrinoides de synthèse fonctionnent selon le même mode d'action des organophosphorés : ils agissent sur les canaux sodés et entraînent paralysie, prostration, abattement (knock down effect), hyper-excitation et mort de l'arthropode (killing effect). Les pyrèthrinoides sont 1000 à 30 000 fois plus actifs que les pyrèthrines, et présentent grâce à leur volatilité, un effet répulsif (repellent effect).

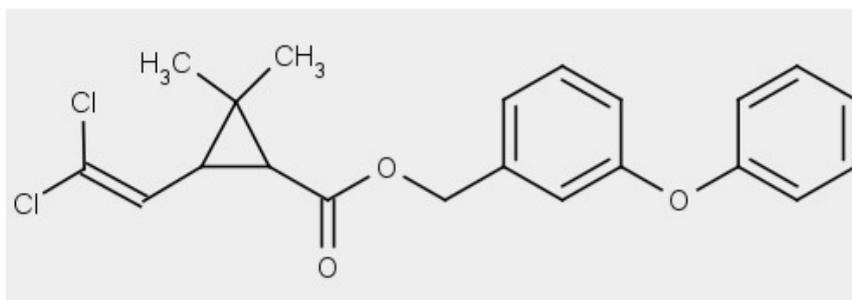


Figure 54 : la perméthrine, pyrèthrinoides de 2^{ème} génération, largement dominante sur le marché

(BIARD M., Evaluation du potentiel phototoxique des APE, 2012)

Attention, pyrèthrines et pyrèthrinoides sont neurotoxiques pour les chats. En effet, ces derniers sont déficients en enzymes de glucuronoconjugaison de façon physiologique, et ils ne peuvent donc pas métaboliser ces molécules (seule la fluméthrine, pyrèthrinoides de 2^{ème} génération ne présente pas de toxicité pour le chat).

Enfin, il est dangereux d'utiliser ces molécules chez les animaux de moins de 3 mois, en raison des effets secondaires qui peuvent être plus particulièrement délétères chez les animaux jeunes. Il en va de même pour l'utilisation chez les femelles allaitantes, qui est à éviter.

Cependant, insecticide dans la minute et rémanent durant 4 semaines, c'est un outil de choix dans l'arsenal thérapeutique de la lutte contre les puces et les tiques (41) (42).

2.5) Les semicarbazones : la métaflumizone

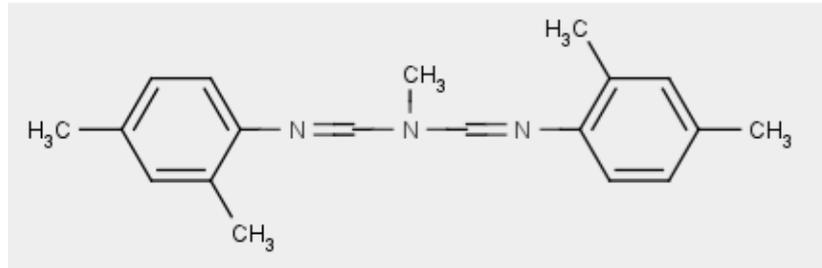


Figure 55 : la métaflumizone

(BIARD M., Evaluation du potentiel phototoxique des APE, 2012)

Molécule récente utilisée depuis peu (2006), c'est aussi un antagoniste des canaux sodiques provoquant paralysie et mort de l'insecte. Son avantage est qu'il peut être utilisé chez le chat comme chez le chien. L'efficacité maximale est atteinte en 48h, et la molécule présente une action rémanente jusqu'à 42 jours (41) (42).

2.6) Les formamidines : l'amitraz

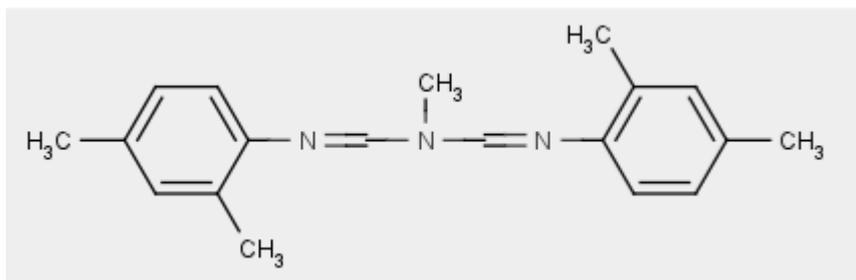


Figure 56 : l'amitraz

(BIARD M., Evaluation du potentiel phototoxique des APE, 2012)

Cette molécule fonctionne par inhibition d'une monoamine oxydase dégradant l'octopamine (neurotransmetteur proche de la pseudo-éphédrine chez l'arthropode). Elle entraîne paralysie et chute de l'acarien (tiques, gale, demodex). L'amitraz est toxique pour le chat (41) (42).

Uniquement acaricide, elle est souvent associée avec une molécule insecticide afin d'augmenter le spectre d'activité antiparasitaire.

2.7) Les phénylpyrazolés

Ce groupe regroupe un certain nombre de molécules, les deux plus utilisées sont le fipronil et le pyriprole.

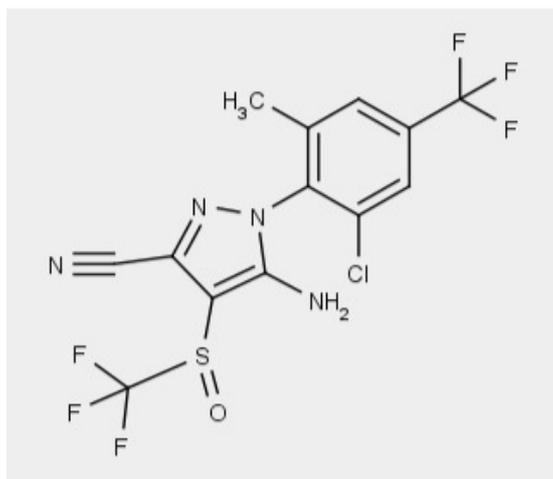


Figure 57 : Le fipronil

(BIARD M., Evaluation du potentiel phototoxique des APE, 2012)

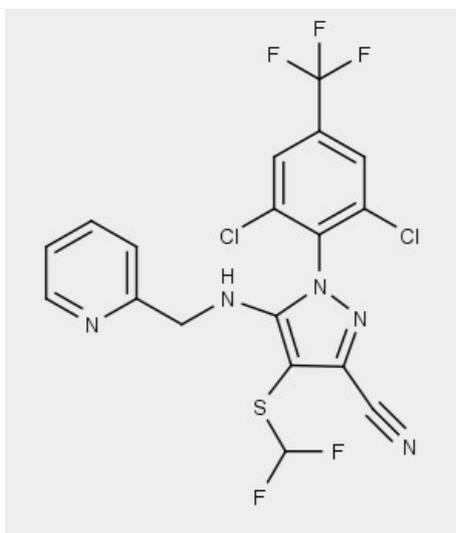


Figure 58 : le pyriprole

(BIARD M., Evaluation du potentiel phototoxique des APE, 2012)

Le fipronil était utilisé en phytosanitaire, puis en médecine vétérinaire. La classe s'est agrandie vers 2007, avec l'introduction du pyriprole.

Ces 2 molécules agissent par inhibition non compétitive du GABA, en bloquant ses récepteurs. Par ce blocage, ils empêchent l'ouverture du canal chlore, et donc de l'action inhibitrice GABAergique. Il en résulte une hyper-excitabilité nerveuse, entraînant la mort de l'insecte.

L'avantage de cette classe est qu'elle peut être utilisée chez le chien comme le chat, chez le jeune animal et même chez la femelle allaitante.

Ces molécules ne passent pas dans le sang de l'animal mais se concentrent dans les glandes sébacées. Elles diffusent alors, en 24h, sur l'ensemble du pelage et sont rémanentes jusqu'à deux mois chez le chien et un mois chez le chat. Ce dernier point représente le grand avantage de ces molécules, notamment comparativement à la perméthrine, qui présente une meilleure efficacité au niveau des effets de chute et des effets anti-gorgement.

Le pyriprole présente une meilleure rapidité d'action (98% des puces mortes en 12h, 100% en 24h lors d'infestations expérimentales) comparativement au fipronil (100% des puces mortes à J9 pour (43)) (41) (42).

2.8) Les néonicotinoïdes

Ce sont des dérivés de l'acide nicotinique, agonistes des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine.

Jouant un rôle insecticide seulement (aucune action sur les acariens et donc sur les tiques), il est observé dans un premier temps, une avalanche de potentiel d'actions entraînant incoordination motrice et tremblements. Ensuite, survient un arrêt brutal de la conduction nerveuse induisant prostration et mort de l'insecte.

Deux molécules sont présentes dans cette famille des néonicotinoïdes : l'imidaclopride (figure 59) et le nitempyram.

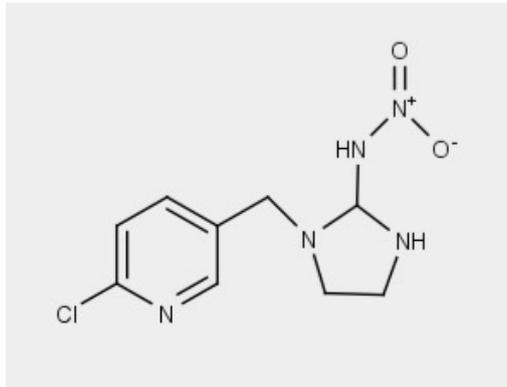


Figure 59 : l'imidaclopride

(BIARD M., Evaluation du potentiel phototoxique des APE, 2012)

L'imidaclopride possède, comme le fipronil, une excellente rémanence grâce à son stockage dans les glandes sébacées, et une excellente efficacité (en 24h maximum) sur les chiens comme sur les chats ainsi que sur les jeunes animaux. Imidaclopride et fipronil sont, d'ailleurs, souvent associés pour une efficacité accrue contre les puces et les tiques.

Beaucoup plus récent, le nitempyram présente la même efficacité que l'imidaclopride. En revanche, il agit de façon systémique et est donc administré par voie orale chez l'animal. Il contamine alors l'insecte pendant le repas de sang. Sa distribution est réalisée en 120 minutes, ce qui en fait l'arme de choix pour le traitement de la puliculose massive. En effet, une fois ingéré par la puce, cette dernière mourra en 30 minutes maximum (le nitempyram détruit l'intégralité des puces infestant l'animal en 8 h) (41).

Ses principaux inconvénients sont sa faible rémanence (deux jours environ) et son absence d'action sur les stades larvaires.

2.9) Les lactones macrocycliques

Issues de la fermentation de bactéries du genre *Streptomyces*, elles se divisent en deux classes : les avermectines et les milbémécines.

2.9.1) Les avermectines : la sélamectine

Les avermectines sont des macrolides d'origine naturelle. Leur spectre s'étend aux parasites internes comme externes. Seule, la sélamectine (figure 60) possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de la puliculose.

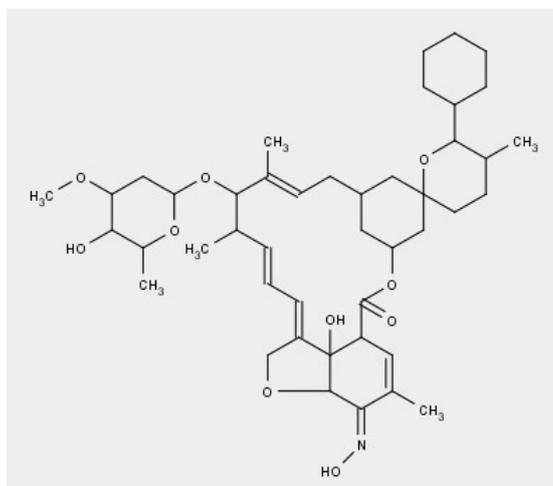


Figure 60 : la sélamectine

(BIARD M., Evaluation du potentiel phototoxique des APE, 2012)

La sélamectine agit de façon opposée au fipronil, en stimulant la libération de GABA et en entraînant ainsi une inhibition de la dépolarisation de cellules musculaires lisses. Il en résulte donc une paralysie flasque du parasite. L'efficacité est bonne, avec une chute de 100% des puces au 9^{ème} jour, et une rémanence durant 30 jours.

Après une prise par voie orale, la molécule est distribuée par la circulation sanguine vers les glandes sébacées. Elle agit par contact sur les puces et sur l'agent de gale, mais n'a aucune action sur les tiques. Enfin de par son élimination biliaire, elle présente également une activité de contact sur les nématodes digestifs.

Il est nécessaire de faire particulièrement attention aux chiens de types Colleys qui risquent une toxicité accrue du produit pour des raisons génétiques (voir partie sur le gène MDRD-1 : 3.2)).

2.9.2) Les milbémycines : La moxidectine et la milbémycines oxime

Le mode d'action de ces molécules est similaire à celui de la sélamectine. La principale différence réside dans le fait que leur activité est moindre sur les insectes.

La moxidectine est présente dans des formules topiques, pour la lutte contre les parasites externes chez le carnivore domestique en association avec l'imidaclopride. La milbémycine oxime se trouve dans plusieurs associations par voie orale, comme antiparasitaire interne afin d'élargir le spectre d'action de la spécialité.

2.10) Les oxadiazines : l'indoxacarbe

Récemment apparu sur le marché vétérinaire, cette prodrogue n'agit qu'après métabolisme au niveau des insectes qu'elle cible. Le métabolite résultant est un antagoniste voltage-dépendant des canaux sodiques. Le blocage de l'ouverture de ces canaux entraîne, dans les 4h après ingestion par l'insecte, un arrêt de l'alimentation, un arrêt de la ponte et une mort en maximum 48h. L'indoxacarbe agit à tous les stades du développement des insectes (larve, nymphe, adulte).

2.11) Les inhibiteurs de croissance des insectes (IGR)

En complément de molécules présentant une action antiparasitaire adulticide dans une spécialité, il est souvent associé des inhibiteurs de croissance spécifiques des insectes (Insect Growth Regulators) et totalement inoffensifs pour les mammifères. Il faut dissocier les analogues de l'hormone juvénile, et les inhibiteurs de la synthèse de chitine.

2.11.1) Les analogues de l'hormone juvénile

Deux molécules sont présentes dans cette classe, avec en chef de file le S-Méthoprène (figure 61) et le pyriproxifène, un peu moins courant.

Physiologiquement, la chute brutale du taux d'hormone juvénile chez l'insecte entraîne dans un premier temps l'inhibition de l'éclosion (transmission puces adultes vers les œufs), mais également l'inhibition du passage du stade larvaire à la nymphe, avec pour conséquence, la mort de cette dernière.

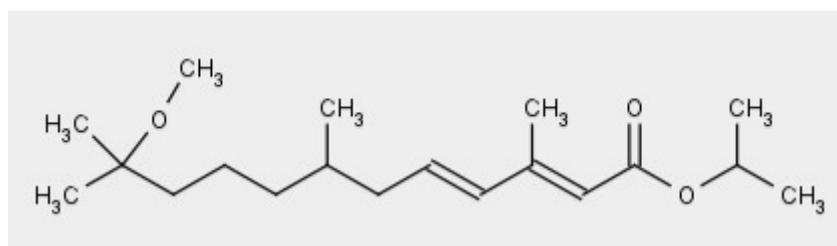


Figure 61 : le S-méthoprène

(BIARD M., Evaluation du potentiel phototoxique des APE, 2012)

Souvent associés aux pyréthriinoïdes, voire aux fipronil, ils exercent une action rémanente de 3 à 6 mois sur les œufs que ces 2 molécules ne peuvent détruire (42) (41).

2.11.2) Les inhibiteurs de synthèse de la chitine

Représentés par le lufenuron (topique sur l'animal) et le flufenoxuron (utilisé dans l'environnement), ces IGR agissent de manière à stopper la synthèse de la chitine (constituant essentiel de l'exosquelette des insectes). Ils entraînent la formation d'une cuticule anormale et de pièces buccales défectueuses. Le lufenuron est rémanent pendant environ un mois et le flufenoxuron pendant quatre à six mois (42).

Il sera repris, dans le tableau 3, les principales caractéristiques de ces molécules.

Molécules VS Activité	Cible	Rapidité d'action	Rémanence	Toxicité	Voie d'administration
Organochlorés	Insectes ET acariens			Toxique chez chat et cheval (dangereux car stocké dans la graisse) Très toxique et rémanent dans l'environnement	Voie externe
Organophosphorés	Insectes ET acariens		Faible	Très toxique pour animaux (chats, chatons et chiots) et environnement	Voie externe ou systémique
Carbamates	Insectes		Faible (4j)	Toxique chez animaux de moins de 6 sem. et chez femelles gestantes ou allaitantes ANTIDOTE : Atropine	Voie externe
Pyréthrines & Pyréthrinoïdes	Insectes (mais répulsif chez insectes et acariens)	Très rapide, action insecticide dans la minute (DAPP++)	Bonne : 30j	Neurotoxique chez le chat (sauf la fluméthrine) Toxique chez animaux de moins de 3 mois et chez femelles gestantes	Voie externe
Semicarbazones : Métaflumizone	Insectes	Diffusion en 24h	Elevée : jusqu'à 42j	Toxique chez animaux de moins de 8 sem. Pas de problème pendant gestation/allaitement	Voie externe
Formamidines : Amitraz	Acariens	Rapide : 48h		Toxique chez le chat	Voie externe
Phénylpyrazolés : Fipronil / Pyriprole	Insectes ET Acariens (Action sur œufs et larves)	Rapide : 24h (100% efficacité en 9j)	Elevée car stockée dans glandes sébacées (60j pour le chien et 30j pour le chat)	Fipronil Peu toxique (pas de soucis avec animaux de moins de 2 kgs et femelles gestantes ou allaitantes)	Voie externe (étant lipophile, pas de problème avec la pluie ou les shampoings)
Néonicotinoïdes : Imidaclopride et Nitenpyram	Insectes : Pucées++ (Larvicide et adulticide)	Rapide : de 8h à 24h max Très rapide pour le Nitenpyram (100% efficacité en 8h)	Elevée : 1 mois chez chien et chat Très faible pour le Nitenpyram : 24h	Très peu toxique (pas de soucis avec jeunes animaux (plus d'1kg ou 4 semaines), chats, femelles gestantes ou allaitantes	Voie externe (lipophile comme le fipronil mais moins rémanent) Voie systémique pour le Nitenpyram
Lactones macrocycliques : Avermectines Moxidectines et Milbemycines	Insectes (adulticide, larvicide et ovicide) ET Nématodes (parasites internes)	Lente : 100% en 9j	Elevée : 30j	Bien toléré mais toxique chez le chien MDR1 muté	Voie systémique

Oxadiazines	Insectes (adulticide, larvicide et ovide)	Rapide : 4 à 48h			
En association : IGF (S-Methoprène et Pyriproxifène / Lufenuron et Flufenoxuron)	Insectes (ovicides et larvicides)	Longue mais efficace	Pas besoin car blocage de la croissance	Très peu toxiques	Voie externe + Pulvérisation environnement

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des molécules anti-parasitaires externes

3) Quid de la toxicité pour le carnivore domestique

Comme vu précédemment, des molécules peuvent être toxiques pour certaines races de chiens et cela est dû à une mutation génétique courante.

3.1) Les chiens et la génétique : le gène MDR1

Nommé MDR1 pour Multi Drug Resistant 1, ce gène code pour la glycoprotéine-P qui agit comme une pompe de reflux, bloquant ou limitant l'entrée de ces substrats dans le système nerveux central et formant le transporteur également nommé MDR1. En plus d'avoir un rôle important de rempart au niveau de la barrière hémato-encéphalique, ce transporteur joue le même rôle au niveau des intestins, du foie et des reins.

Il a été démontré que chez certaines races de chien, avec en chef de file le Colley, une mutation par délétion dans ce gène MDR1 provoque la synthèse d'une glycoprotéine-P non fonctionnelle. Il en résulte une augmentation de l'absorption par le système nerveux central des molécules qu'elle transporte, entraînant surdosage et effets secondaires amplifiés. Il faut savoir que naturellement avec l'âge, des mutations apparaissent sur ce gène MDR1. L'âge et la race de l'animal sont deux caractéristiques que le professionnel de santé animale devra prendre en compte lors de l'administration d'anti-parasitaires externes (44).

Les races concernées (figure 62) sont :

- le colley ;
- le Whippet à poil long ;
- le Shetland ;
- le Berger australien ;
- le Berger blanc suisse ou américain ;
- le Bobtail ;

- le Mc-Nab ;
- l'Old English Sheepdog ;
- le Silken Windhound ;
- la plupart des chiens à museau long .



Figure 62 : races connues comme porteurs de la mutation sur le gène MDR1
http://www.collie-online.com/colley/mdr1/mdr1_races.php / consulté le 05/10/16

Les molécules transportées par la Glycoprotéine-P sont :

- la Milbemycline (à la fois substrat et inhibiteur de la P-gp ; retrouvé comme anti-parasitaire interne dans une douzaine de spécialités pour les chiens et les chats) ;
- l'Ivermectine (anti-parasitaire externe chez bovins, ovins, porcins et équins) ;
- la Sélamectine (anti-parasitaire externe chez chiens et chats : Stronghold®) ;
- la Moxidectine (anti-parasitaire externe chez chiens : Advocate®) ;
- la Doramectine (anti-parasitaire externe chez ovins, porcins et bovins) ;
- l'Abamectine (utilisé comme pesticide) ;
- le loperamide (à la fois substrat et inhibiteur de la glycoprotéine-P; antidiarrhéique).

Il est donc primordial pour le professionnel délivrant l'anti-parasitaire, qu'il soit interne ou externe, ou encore pour la délivrance d'autres médicaments de type, par exemple, anti diarrhéique, de s'intéresser à la race de l'animal pour éviter le risque d'intoxication.

3.2) Toxicité des Pyréthrinoïdes chez le chat

Malgré de nombreuses études sur le sujet (dont notamment la Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire en 2002), il semblerait que la cause de la toxicité de la

perméthrine chez le chat soit encore à nuancer. Selon le rapport de l'organisation, deux hypothèses en ressortent :

- une déficience métabolique du chat pour la glucuroconjugaison hépatique entraînant de ce fait un retard de l'élimination rénale des métabolites, et ainsi une accumulation dans les tissus adipeux et nerveux ;
- une tendance de l'espèce féline à se lécher le poil. Il en résulterait une absorption digestive expliquant que les effets désirables soient plus importants.

Il en résulte des symptômes d'empoisonnement au niveau de différents organes:

- **digestif** : vomissements, diarrhées ;
- **neuromusculaire** : tremblements, convulsions, ataxie, troubles de l'équilibre, somnolence ;
- **cutané** : dépilation voire érythème à l'endroit d'application ;
- **oculaire** : mydriase et myosis ;
- **respiratoire** : tachypnée, hyperventilation ;
- **variation de la température** corporelle.

La gravité de ces symptômes peut entraîner la mort de l'animal. La dose minimale toxique cutanée pour le chat a été évaluée entre 50 et 100 mg/kg de perméthrine, ce qui représente 1 mL d'un spot-on concentré à 45%.

Il est donc primordial, en pharmacie, d'alerter le propriétaire félin sur ce sujet. De plus, même s'il est contre-indiqué chez le chat, il est nécessaire de garder à l'esprit que l'application de perméthrine sur un chien peut intoxiquer un chat par simple contact. Il est donc recommandé de séparer les animaux durant quelques heures après une application sur un chien, afin que le produit ait le temps de diffuser dans le film lipidique du chien.

L'intoxication du chat à la perméthrine est une urgence vétérinaire (appel centre-antipoison ou clinique vétérinaire la plus proche), avec nécessité d'un traitement symptomatique afin d'éviter le décès de l'animal. Cependant, de par son caractère indépendant, le chat aura tendance à s'isoler lorsque la symptomatologie se déclare, d'où la difficulté du diagnostic (45) (46).

4) Plusieurs galéniques au service du propriétaire

Pour se démarquer de la concurrence, les laboratoires pharmaceutiques spécialisés ne cessent d'innover en terme de galénique. Mais, c'est aussi afin d'améliorer l'efficacité de l'anti-parasitaire que les laboratoires imaginent des galéniques plus simples à utiliser pour le propriétaire de l'animal.

4.1) En préventif sur l'animal

Ces traitements préventifs, comme leur nom l'indique, ne traitent que rarement, ou de façon très légère, l'infestation de l'animal. C'est pourquoi, il est nécessaire de les appliquer sur l'animal, seulement quand l'infestation aura été préalablement traitée.

4.1.1) Les colliers

Ce sont des polymères en plastique dont la matrice est imprégnée d'un insecticide. Le frottement du collier sur la peau de l'animal permet une libération continue de l'insecticide (jusqu'à 8 mois pour certaines spécialités). Cela nécessite que le collier soit assez serré sur le cou. Ces colliers ne sont que très peu efficaces lors de l'infestation (de l'ordre de 5 à 10%).

4.1.2) Les sprays

Ils sont à appliquer directement sur l'animal, grâce à une pompe, tout en massant à contre-poil l'animal. Ces sprays permettent une action résiduelle, jusqu'à 90 jours pour certains. Ce sont les sprays qui ont l'action double la plus efficace, étant utilisés aussi bien lors de l'infestation que pour la prévention.

4.1.3) Les spot-on

Ce sont des pipettes à appliquer le long de la colonne vertébrale de l'animal, à la base du poil. Les plus récents peuvent avoir une action curative lors de l'infestation mais ils sont, en général, utilisés en prévention de l'infestation grâce à leur action résiduelle allant jusqu'à 4 semaines. La plupart de ces spot-on agissent par distribution de leurs principes actifs au sein du film lipidique de l'animal, suite à un stockage dans les glandes sébacées (Figure 63). Il existe également des spécialités sous forme de spot-on, passant dans le sang suite à une application cutanée, et d'autres spécialités à mode d'action mixte.

Le principal inconvénient de cette galénique est que l'animal ne devra pas se baigner, ou être toiletté dans les 48h suivant l'application du spot-on, le temps que la molécule ait le temps de se stocker dans les glandes sébacées de l'animal.

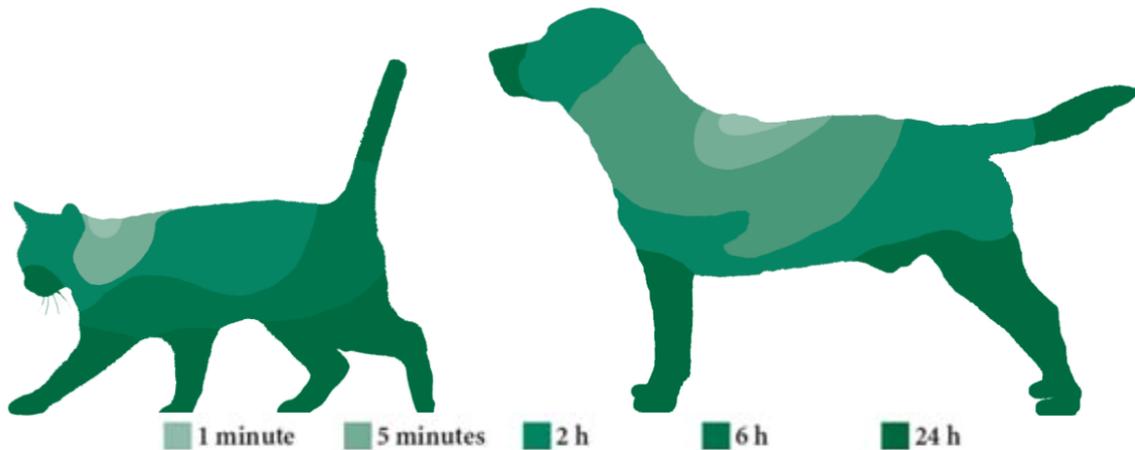


Figure 63 : Exemple de la distribution de l'imidaclopride en spot-on dans le film lipidique de l'animal

(KRAMER F., MENCKE N., Flea biology and control, 2001)

4.2) En curatif sur l'animal

Il sera abordé, dans cette partie, uniquement les traitements curatifs de l'infestation par les puces. En effet, le traitement curatif contre la tique consiste à enlever cette dernière à l'aide d'un tire-tique et ce, dans les 48h suivant l'ancrage, afin d'éviter le relargage des maladies qu'elle est susceptible de vectoriser.

4.2.1) Les shampoings

Traitement de choix lors d'une infestation massive par les puces, les shampoings ont la capacité de tuer les puces présentes sur l'animal. Ils se présentent sous forme liquide, ou mousse, et permettent une bonne pénétration dans le pelage pour une action immédiate. Aucune action rémanente sur l'animal n'est à remarquer.

4.2.2) Les poudres

Surtout utilisés chez les chats, frileux du bain, elles s'appliquent directement sur le pelage. Elles ont une bonne action immédiate. Bien qu'à appliquer de manière bi-hebdomadaire, elles n'ont aucune action résiduelle.

4.2.3) Les lotions

Appliquées localement, les particules sont projetées sur l'animal grâce à un gaz inerte. Elles restent cependant difficiles à appliquer sur un animal craintif.

4.2.4) Les sprays

Ce sont des sprays à appliquer directement sur l'animal, grâce à une pompe, en frottant l'animal à rebrousse-poil. Ces sprays fonctionnent également sur la tique, lorsqu'ils sont appliqués directement dessus, avec une chute de la tique sous quelques jours. En plus de l'action insecticide/acaricide, ils présentent une bonne rémanence sur l'animal.

4.2.5) Les insecticides par voie orale

En gouttes ou en comprimés (il existe aussi des formes injectables), ils tuent les puces présentes sur l'animal dès lors que ces dernières effectueront un repas de sang. Ils ont une action directe avec une très faible rémanence.

4.3) Dans l'environnement

Il est primordial d'effectuer un nettoyage complet de l'environnement, particulièrement de l'environnement direct de l'animal, et également du linge de maison. De plus, il est fortement conseillé d'aspirer de façon rigoureuse la maison (entre les lattes du parquet, tapis, moquette), tout en déposant une poudre insecticide ou un surplus de collier anti parasitaire dans le sachet de l'aspirateur.

Par ailleurs, il existe sur le marché anti-parasitaire des aérosols spécifiques pour l'habitat afin de traiter les recoins et endroits impossibles à nettoyer de la maison. Ces produits sont commercialisés sous forme de bombe ou de fogger (spray à relargage automatique). Ils peuvent avoir une action résiduelle sur 6 mois.

5) Les excipients

Parmi les excipients principalement utilisés dans les formules anti-parasitaires externes, cette partie s'intéressera plus particulièrement à leur toxicité pour l'animal. Sans faire la liste des excipients contenus dans les différentes spécialités, il sera retenu dans ce document les principaux qui sont :

- **le PGMA (1-Méthoxy-2-propyl-acétate)** : c'est un solvant utilisé pour véhiculer le principe actif. Outre le fait qu'il s'oxyde rapidement sous l'effet de la lumière ou de la chaleur, il a été remarqué qu'il augmente la perméabilité cutanée d'un facteur 4. Non irritant, il ne présente aucune sensibilisation cutanée. Par contre, il est possible d'observer une irritation oculaire, nasale ou oropharyngée s'il rentre en contact avec ces parties, d'où l'intérêt de l'utiliser à l'air libre enfin d'en limiter la propagation ;
- **l'alcool benzylique** : c'est également un solvant du principe actif, mais aussi un agent réducteur de viscosité. Il s'oxyde, lui aussi, sous l'action de la chaleur et de la lumière. Des tests d'irritations cutanées ont révélé des résultats positifs pour des concentrations de l'ordre de 5%. Par conséquent, même si les concentrations utilisées dans les spécialités vétérinaires ne sont pas indiquées, il est envisageable qu'une réaction cutanée, type dermatose d'irritation, apparaisse ;
- **le BHA (ButylHydroxylAnisole) et le BHT (ButylHydroxylToluène)** : ce sont tous deux des anti-oxydants, très largement utilisés dans l'industrie. Il n'est reporté que quelques rares cas de dermatite de contact, et ils présentent un effet irritant oculaire ;
- **l'Ethanol** : c'est un solvant très largement utilisé. Il est inscrit à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) comme excipient à effet notoire. Bien qu'il soit volatil et très aisé à rincer, il demeure tout de même très irritant pour les yeux et faiblement irritant pour la peau.

**CHAPITRE III : LA VOIE ORALE
COMME VOIE DE PREDILECTION POUR
LES NOUVEAUX TRAITEMENTS
CURATIFS ET PREVENTIFS DE
L'INFESTATION PARASITAIRE**

1) De nouvelles molécules au service la lutte anti-parasitaire externe

Les informations recueillies ici, proviennent des profils techniques fournis par les laboratoires. Les informations attestant du mode d'action, les données cliniques détaillant l'efficacité et la toxicité des molécules sont relayées par différentes études effectuées par des organismes externes aux laboratoires, tels que la WAAVP (World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology), ou provenant du dossier d'AMM et enfin, des résumés d'EPAR (European Public Assessment Report = Rapport Européen Public d'Evaluation).

1.1) **Nexgard®** (afoxolaner) et **Nexgard Spectra®** (afoxolaner + milbémécine oxime).

1.1.1) La molécule

L'innovation présentée par le laboratoire Merial, filiale vétérinaire de Sanofi, est une molécule de la famille des Isoxazolines, l'afoxolaner (Nexgard® ; Figure 64). Ce nouvel anti-parasitaire puissant insecticides/acaricides est utilisable chez le chien seulement.

La spécialité Nexgard Spectra® associe l'afoxolaner avec un anti-parasitaire interne, la milbémécine oxime (lactone macrocyclique = endectocide : molécule antiparasitaire provenant du milieu fongique) .

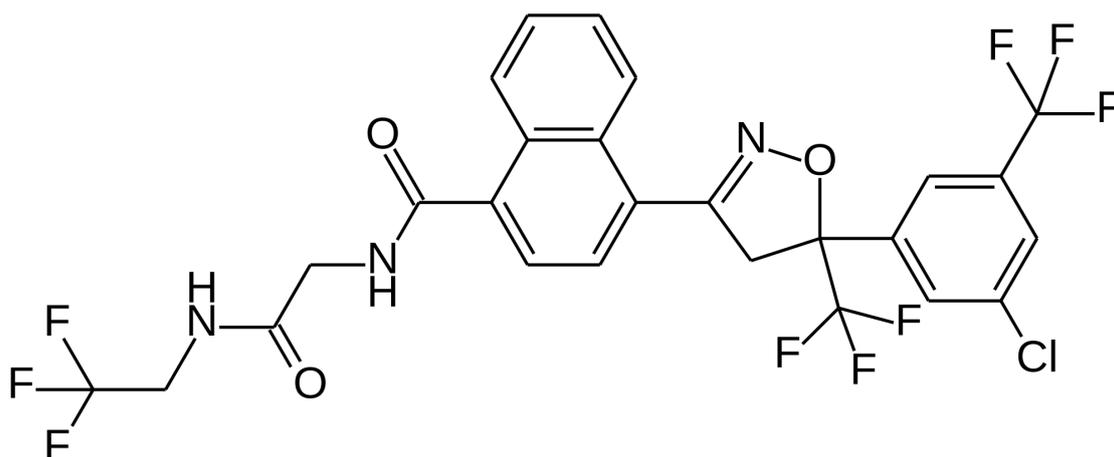


Figure 64 : structure moléculaire de l'afoxolaner

(<https://de.wikipedia.org/wiki/Afoxolaner> / 10/10/16)

1.1.2) Mécanisme d'action

Les Isoxazolines agissent de la même manière que le fipronil et que certaines lactones macrocycliques sur le système GABAergique. La différence est, qu'elles se fixent sur un récepteur au GABA du canal chlore post-synaptique différent de ceux déjà connus et identifiés pour les autres molécules (figure 65 et 66) (47).

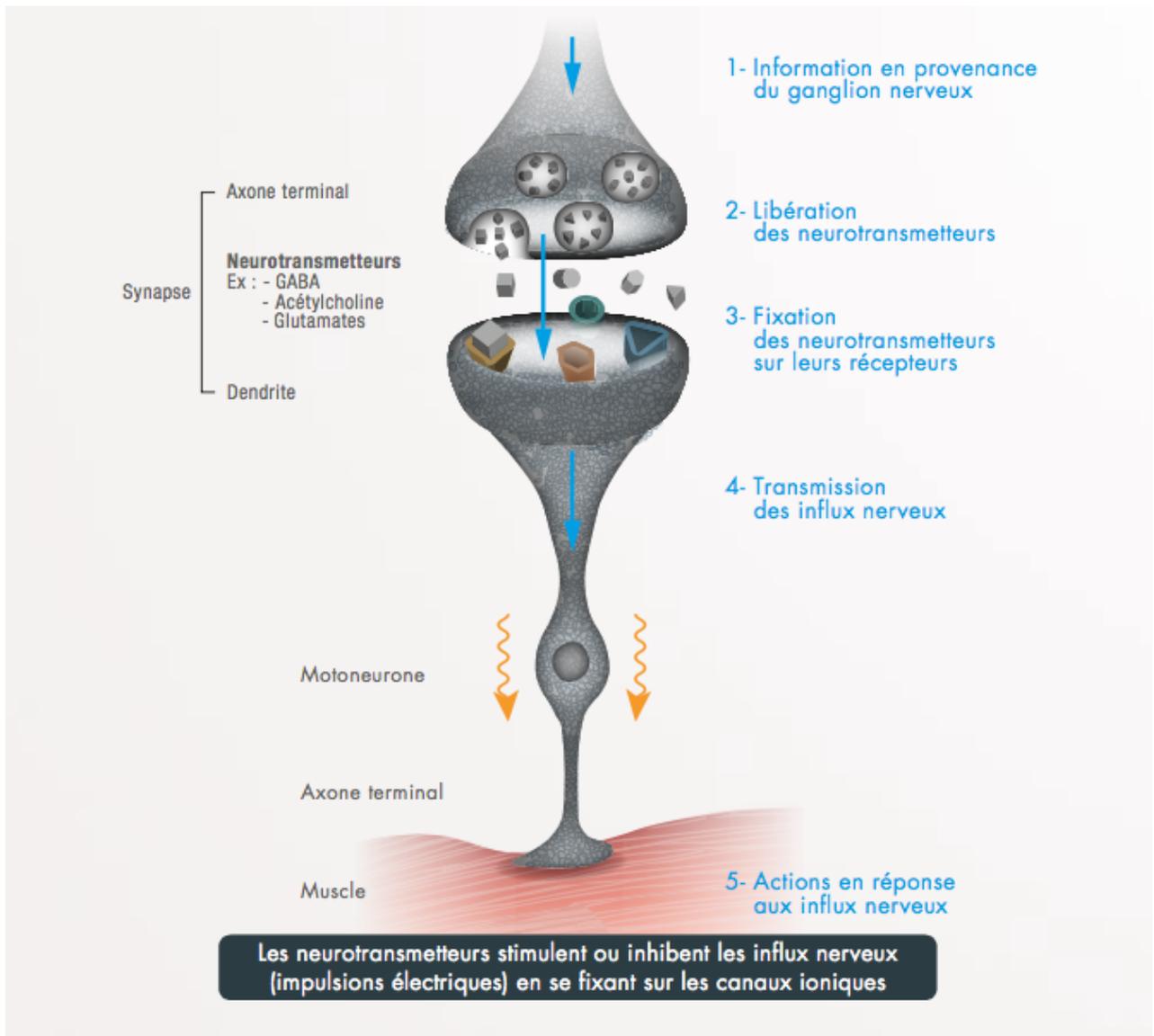


Figure 65 : fonctionnement normal du système nerveux chez les arthropodes
(MERIAL, Profil technique Nexgard®, 2014)

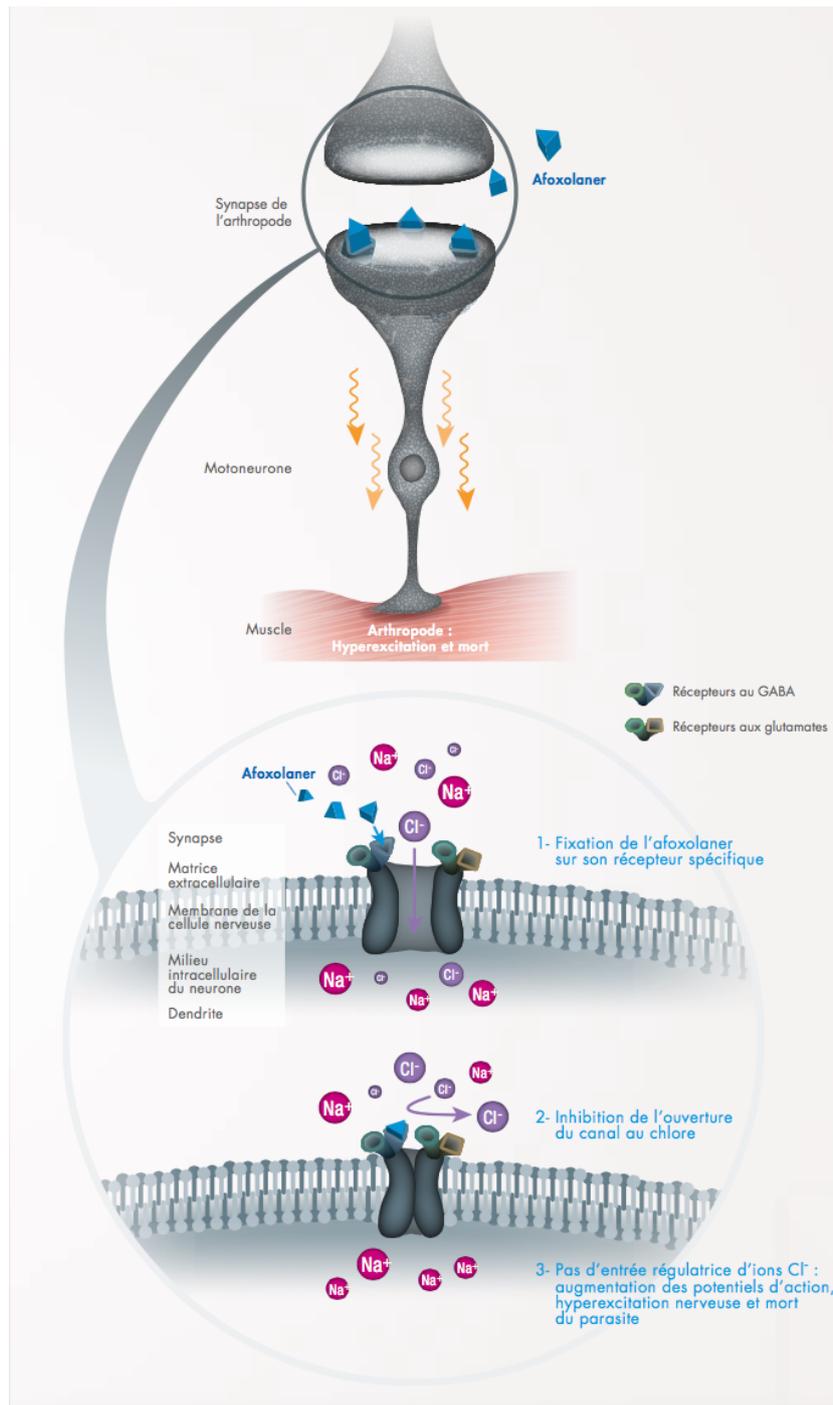


Figure 66 : mode d'action de l'afoxolaner : Inhibition des canaux chlore régité par le GABA (MERIAL, Profil technique Nexgard®, 2014)

Le blocage post-synaptique des ions chlorures, à travers les membranes cellulaires, entraîne une activité incontrôlée du système nerveux central des insectes et des acariens, provoquant leur mort (Figure 66).

1.1.3) Spectre d'activité

L'afoloxaner est actif contre les puces adultes (*Ctenocephalides felis* et *Ctenocephalides canis*), ainsi que contre plusieurs espèces de tiques telles que *Dermacentor reticulatus*, *Dermacentor variabilis*, *Ixodes ricinus*, *Ixodes scapularis*, mais aussi *Rhipicephalus sanguineus*, *Amblyomma americanum* et *Haemaphysalis longicornis* (48). Le Nexgard® agit donc sur les trois espèces les plus répandues en France.

1.1.4) Efficacité

Les principaux points requis pour évaluer expérimentalement l'efficacité d'un anti-parasitaire externe, selon la WAAVP et selon les bonnes pratiques cliniques sont :

- une infestation adéquate du groupe témoin non traité ;
- un seuil d'efficacité supérieur à 95% contre les puces (en 24 à 48h), et supérieur à 90% contre les tiques (en 48h) ;
- une différence statistique significative entre les deux groupes témoins et traités
- un calcul d'efficacité exprimé en nombre de parasites.

Les recommandations de la WAAVP concernant l'efficacité des acaricides indiquent que seules, les tiques mortes non attachées ou attachées mais non gorgées font preuve de l'efficacité de la spécialité. La particularité de la galénique du Nexgard® impose une nouvelle recommandation qui est que, les tiques mortes attachées et gorgées sont comptabilisées car la nécessité d'un repas de sang est obligatoire pour l'ingestion du produit.

- Contre les puces

Le comptage a lieu toutes les 24h, après une infestation de 100 puces chaque semaine durant 6 semaines (un groupe infesté par *Ctenocephalides canis* et un autre avec *Ctenocephalides felis*, un groupe à jeun et un groupe nourri avant l'administration du comprimé, un groupe témoin sans traitement et 32 chiens par groupe) et une application du traitement à H+24h à la dose thérapeutique minimale de 2,5mg/kg.

Les résultats obtenus montrent l'absence de puces sur les animaux traités et ce, dès le premier comptage à H+12. Chez l'animal à jeun, il est observé une légère diminution de l'efficacité de l'afoloxaner. En conséquence, il est conseillé une prise du médicament après le repas.

En ce qui concerne la ponte, bien que la femelle pondre entre 24 et 48h après son dernier repas, il a tout de même été relevé à partir de la 12^{ème} heure, des œufs de puces à raison d'une soixantaine d'œufs par chien (alors que toutes les puces sont mortes). Ceci permet d'affirmer que certaines femelles sont capables de pondre et d'infester l'environnement très rapidement, d'où l'intérêt de traiter l'environnement. Cependant, dans les deux groupes, Nexgard® est efficace à 100% à J7 sur la réduction du nombre d'œufs pondus.

Enfin, on observe une rémanence du produit (illustré par l'efficacité du produit à 100%), jusqu'au 35^{ème} jour, soit 42 jours après le début de l'infestation hebdomadaire.

En résumé :

- **action rapide** à partir de la 8^{ème} heure (dès la 12^{ème} heure pour *Ctenocephalides felis*, 24^{ème} heure pour *Ctenocephalides canis*) ;
 - **action spécifique sur les puces adultes** (annulant toute ponte sur l'animal, sauf la ponte prématurée de la première infestation, dès distribution du produit soit 24h maximum) ;
 - **action rémanente durant 5 semaines.**
- Contre les tiques

L'efficacité du produit a été évaluée sur 3 espèces de tiques, *Dermacentor reticulatus*, *Ixodes ricinus*, *Rhipicephalus sanguineus*, avec un sexe ratio de 50 femelles/50 mâles sauf pour *Ixodes ricinus*, groupe pour lequel le sexe ratio était de 80 femelles/20 mâles. Les chiens (32 chiens de races croisées par groupe, sauf pour le groupe de chiens infectés par *Ixodes ricinus* avec 16 chiens), ont été infestés par 50 tiques de façon hebdomadaire, durant 5 semaines. L'administration de Nexgard® a été effectuée 48h après l'infestation (J0) et le comptage a été réalisé 48h post-traitement.

A nouveau le résultat est de 100% d'efficacité 48h après chaque infestation.

Reste à noter une légère baisse d'efficacité à J+30 pour l'espèce *Rhipicephalus sanguineus*.

En résumé :

- **action curative** contre les trois espèces de tiques représentées en France ;
- **action rémanente et large spectre durant 4 semaines.**

Cependant, étant donné que les puces et les tiques doivent effectuer leurs repas de sang sur l'animal afin de recevoir la molécule, le risque de transmission d'agent pathogène ne peut être écarté.

- Contre les parasites gastro-intestinaux (seulement avec Nexgard Spectra®)

La spécialité Nexgard Spectra® associe l'afoloxaner à la milbémycine oxime dont l'efficacité n'est plus à démontrer. L'intérêt est de protéger contre les parasites externes et de vermifuger le chien, tout cela en un seul geste selon les recommandations européennes (ESCCAP) :

- chiot : après 2 mois, tous les mois jusqu'à 6 mois ;
- chien adulte : au moins 4 fois par an, et de manière mensuelle si le chien vit avec des enfants ou des personnes fragiles (immunodéprimées, âgées) pour limiter le risque zoonotique (toxocarose).

En plus de son action sur les ascarides, les ankylostomes et les trichures, la milbémycine oxime agit également sur *Dirofilaria immitis* responsable de la dirofilariose canine. Il n'a malheureusement pas d'action sur le *Dipylidium caninum*, parasite de la puce.

Enfin, grâce à son arôme « bœuf braisé » le comprimé est appétant pour l'animal, et en facilite l'administration par le propriétaire.

1.1.5) Toxicité

Grâce à sa spécificité pour les récepteurs GABA des arthropodes, les données *in vitro* et *in vivo* indiquent qu'il n'existe pas de réactivité croisée fonctionnelle ou pharmacodynamique avec les récepteurs GABA des mammifères.

Les études n'ayant pas été réalisées sur des chiots âgés de moins de 8 semaines, ou de moins de 2 kilos, et l'innocuité n'ayant pas été démontrée chez la femelle gestante ou allaitante, seul le vétérinaire est à même d'évaluer le rapport bénéfice/risque, et la possibilité de prescrire dans ces cas de figure.

L'afoloxaner n'étant pas un substrat de la glycoprotéine-P (essais *in vitro*), aucune intoxication n'est observée chez le chien de type Colley. Cependant, il est impératif de ne pas administrer la spécialité Nexgard Spectra® des chiens avec une mutation au niveau du gène MDR1, du fait de la présence de la milbémycine oxime.

Enfin, des effets indésirables de type vomissements, diarrhées, prurit, léthargie et anorexie ont été observés sur moins d'un animal sur 10 000. Dans la majorité des cas, ces effets indésirables disparaissent spontanément, et sont de courte durée. Comme en médecine humaine, il existe une pharmacovigilance pour les médicaments vétérinaires. Depuis la mise sur le marché du Nexgard®, aucun ajout d'effets indésirables n'a été effectué sur le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) actuel (48) (49) (50).

En résumé :

- indiqué **chez le chien** uniquement, et sur **prescription vétérinaire** ;
- **très bien toléré** chez le chien de plus de 8 semaines et plus de 2 kg (très rare effets indésirables) ;
- **à éviter chez femelle gestante ou allaitante** ;
- **pas d'incompatibilité avec le chien MDR1 muté** (Colley) sauf pour Nexgard Spectra®.

1.2) **Comfortis®** (spinosad) et **Trifexis®** (spinosad + milbémécine oxime)

1.2.1) La molécule

Ces deux spécialités sont toutes deux produites par le laboratoire Elanco, filiale vétérinaire de Lilly. Dans ces spécialités, la molécule innovante est spinosad, composée de spinosyne A et spinosyne D (Figure 67).

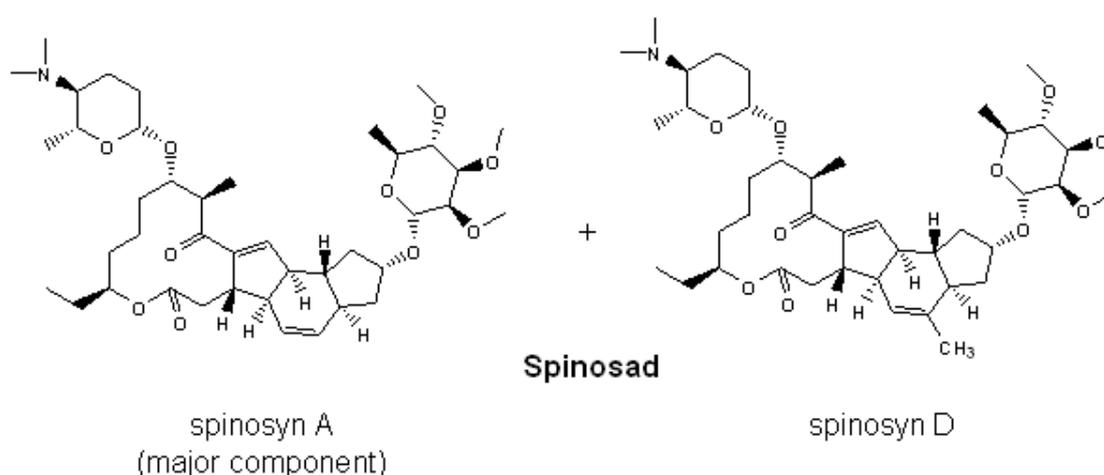


Figure 67 : le spinosad

(<https://www.plantmanagementnetwork.org/pub/php/perspective/2008/spinetoram/> le

11/10/16)

1.2.2) Mécanisme d'action

Le Spinosad est un nouvel activateur spécifique des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (il cible d'autres récepteurs que ceux déjà ciblés par les néonicotinoïdes). Son activité insecticide stricte, (action uniquement contre les puces), se caractérise par une excitation nerveuse entraînant contractions et tremblements musculaires mais aussi prostration, paralysie et mort rapide de la puce (51) (52).

La spécialité Trifexis® se compose de spinosad associé à la milbémécine oxime.

1.2.3) Spectre d'activité

Alors que le Comfortis® agit uniquement sur les puces (*Ctenocephalides felis*), Trifexis®, de par l'association de deux principes actifs, agit sur les puces et sur les parasites internes :

nématodes au stade larvaires et adultes (Ankylostomes, vers ronds, Trichures), larves de *Dirofilaria immitis* responsable de filariose.

Comfortis® existe sous plusieurs dosages, selon le poids de l'animal, et est indiqué chez le chat et le chien. A l'inverse, et bien que la milbemycine oxime soit présente en association dans des spécialités indiquées chez le chat, Trifexis® est indiqué uniquement chez le chien. Tout comme Comfortis®, il existe également sous différents dosages.

1.2.4) Efficacité

Spinosad, utilisé à la posologie de 45 à 70mg/kg de /kg, est efficace sur les chiens et chats infestés dans les 24h après le traitement, avec une action très rapide dès 30 minutes après administration. Les études réalisées ont montré une réduction de 90% du nombre de puces chez 96,7% des chiens à J14 après l'initiation du traitement, et la même réduction chez 88,7% des chiens à J30 avec une activité résiduelle pendant 4 semaines.

De plus, il a été remarqué que la prise du Comfortis®, après le repas, augmentait la biodisponibilité du principe actif et donc, de son efficacité chez le chien et le chat. De par son activité insecticide, le Comfortis® diminue notablement la fréquence et la gravité des DAPP.

Le Trifexis® présente la même efficacité que Comfortis® contre les puces, avec également une efficacité contre les vers intestinaux similaire à celle de la milbemycine oxime utilisée seule (soit une réduction de 90% ou plus du nombre d'œufs de vers dans les selles chez le chien). (étude de terrain sur 229 chiens).

Enfin grâce à son arôme artificiel de «bœuf» le comprimé est appétant pour l'animal et l'administration par le propriétaire est donc facilitée.

En résumé :

- **comfortis®** est indiqué chez le **chien et le chat**, **Trifexis®** uniquement chez le **chien** ;
- **spectre réduit** aux puces uniquement (élargi au nématodes pour Trifexis®) ;
- **sur prescription vétérinaire** ;
- **action très rapide** (dès 30min et efficace à presque 100% dès 24h) ;
- **bonne rémanence de 4 semaines** ;
- **comprimé appétant (saveur bœuf grillé).**

1.2.5) Toxicité

Aucune étude n'a été effectuée sur les animaux de moins de 14 semaines. Ainsi, par absence de données, et suite à une posologie difficilement adaptable, Confortis® n'est pas indiqué pour les chiens pesant moins de 1,3kg et les chats pesant moins de 1,2 kg. Pour Trifexis®, il est recommandé de ne pas utiliser le produit en dessous de 14 semaines et en dessous de 3,9kg.

De plus, il a été démontré que le spinosad ainsi que la milbémycine oxime sont des substrats de la glycoprotéine-P d'où la contre-indication avec les chiens MDR1 mutés (Colley).

Dûe à une forte liaison aux protéines plasmatiques (supérieure à 98%), il faudra être très vigilant sur l'administration de ces spécialités aux chiens et chats déjà sous traitement anti-coagulant (AVK) ou sous Anti -inflammatoires (AINS).

Pour les femelles gestantes et allaitantes, il est préférable de demander un avis vétérinaire afin d'évaluer la balance bénéfices/risques. En effet, spinosad est excrété dans le colostrum et le lait maternel des chiennes et des chattes.

Enfin, ces deux spécialités devront être utilisées avec prudence chez les animaux épileptiques.

En ce qui concerne les effets indésirables, il a été observé des vomissements dans les 48h suivant le traitement, dus à une action locale sur l'intestin grêle. Légers et de courte durée, ils ne nécessitent aucun traitement supplémentaire. De plus diarrhée et anorexie ont été rencontrés fréquemment (1 à 10%) chez le chat, et de façon peu fréquente chez le chien (0,1 à 1%) (51) (52).

En résumé :

- **ne pas utiliser en dessous de 14 semaines**, et moins de 1,2kg (pour Comfortis®), moins de 3,9kg pour Trifexis® ;
- vigilance **chez le chien épileptique** ;
- **contre- indiqué chez le chien MDR1 muté** de type Colley ;
- **ne pas utiliser chez femelle gestante ou allaitante** ;
- **vomissements fréquents** mais diminuant avec la répétition d'administration ;
- **vigilance** chez le chien **traité par AINS ou AVK**.

1.3) Bravecto® (fluralaner)

1.3.1) La molécule

Le laboratoire MSD commercialise Bravecto® sous deux formes : des comprimés pour les chiens et une galénique en spot-on pour les chiens et les chats, la molécule active restant la même, le fluralaner (Figure 68). Cette partie s'intéressera à la forme en comprimé à mâcher pour le chien.

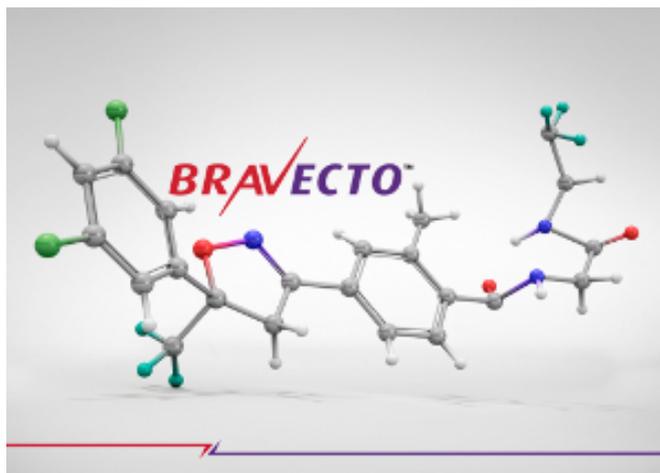


Figure 68 : Le fluralaner

(<http://www.biomedcentral.com/collections/bravecto/> / Le 12/10/16)

1.3.2) Mécanisme d'action

Il s'agit, tout comme l'afloxaner contenu dans le Nexgard®, d'une isoxazoline. Par conséquent, le mode d'action ne change pas et reste basé sur le blocage post-synaptique du passage des ions chlorures à travers les membranes cellulaires, au niveau des récepteurs GABA. Il en résulte une activité incontrôlée du système nerveux central des insectes et des acariens provoquant leur mort. La molécule agirait également au niveau des récepteurs glutamate des canaux chlorures (54).

1.3.3) Spectre d'activité

Le fluralaner est indiqué dans l'infestation des puces de type Ctenocephalides felis et contre les tiques des trois espèces les plus répandues en France (Ixodes ricinus, Dermacentor reticulatus et Rhipicephalus sanguineus). Le produit étant administré par voie orale, et passant dans le sang, les insectes et acariens doivent réaliser leur repas de sang pour absorber le produit.

1.3.4) Efficacité

Dans une étude terrain menée par le laboratoire, et dans une autre étude terrain européenne menée sur 561 chiens avec administration d'une posologie comprise entre 25 et 56 mg/kg de fluralaner, il a été démontré une action insecticide et acaricide pendant 3 mois. Bravecto® tue les puces en 8h et les tiques en 12h chez le chien. Il bénéficie donc d'une activité très rapide. De plus, son action est persistante jusqu'à 12 semaines contre les puces et jusqu'à 8 semaines contre les tiques (limitante imposée par l'espèce *Rhipicephalus sanguineus* car l'action perdure jusque 12 semaines chez les espèces *Ixodes ricinus* et *Dermacentor reticulatus*). Il est également facile d'administration grâce à son arôme foie de porc.

Cependant tout comme le Nexgard®, le Bravecto® ne sera délivré que sur ordonnance.

En résumé :

- Par **voie orale**, l'indication ne sera que **pour le chien** et toujours **sur ordonnance** du vétérinaire
- **Action rapide** (dès la 8^{ème} heure pour les puces, dès la 12^{ème} heure pour les tiques)
- **Très bonne rémanence insecticide** (12 semaines pour les puces et 8 semaines pour les tiques)
- **Comprimé appétant** (arôme de foie de porc)

1.3.5) Toxicité

Il est très peu toxique. En effet, le fluralaner, à des doses 5 fois supérieures à la dose maximale recommandée, n'a provoqué aucun effet secondaire chez le chien âgé de plus de 9 semaines et de plus de 3,6 kg. Cependant, il a été rapporté quelques très rares cas (moins d'un animal sur 10 000) de troubles gastro-intestinaux, prurit, léthargie ou anorexie. N'ayant pas expérimenté le produit chez le chiot de moins de 8 semaines et de moins de 2kg, seul le vétérinaire pourra évaluer le bénéfice risque pour l'animal. Le fluralaner étant fortement fixé aux protéines plasmatiques, la vigilance sera de rigueur si l'animal est sous traitement anti-inflammatoire ou anticoagulant.

Aucun problème de viabilité des progénitures n'ayant été relevé chez la femelle beagle gestante, le produit peut donc être utilisé pendant la gestation.

Enfin, le fluralaner ne se fixe pas à la glycoprotéine-P, et ne présente donc aucun danger pour les chiens MDR1 muté de type Colley.

En résumé :

- **très peu toxique** pour le chien (très rares cas d'effets indésirables) ;
- ne pas utiliser **en dessous de 8 semaines** et **en dessous de 2kg** ;
- **pas de problème** chez le **chien MDR1** muté et chez la **femelle gestante** ;
- **vigilance** chez le chien **traité par AINS ou AVK**.

1.4) Simparica® (sarolaner)

1.4.1) La molécule

Sarolaner, commercialisé par le laboratoire Zoetis, est la dernière molécule (figure 69) en date mise sur le marché des anti-parasitaires externes par voie orale. Il s'agit d'une isoxazoline tout comme afloxaner (Nexgard®) et fluralaner (Bravecto®).

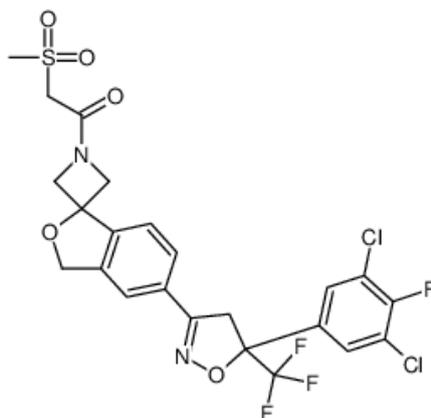


Figure 69 : le sarolaner

(<http://www.molbase.com/en/name-%20Sarolaner%20%5BUSAN%5D.html> / le 10/10/16)

1.4.2) Mécanisme d'action

Au même titre que les autres isoxazolines, la molécule agit sur les récepteurs GABA et glutamate des canaux chlorures post-synaptiques. En inhibant de manière non-compétitives ces récepteurs, la molécule empêche le passage du chlore, bloquant ainsi la transmission du signal au sein du neurone. Paralysie et mort de l'insecte sont les conséquences de l'action de cette molécule. L'intérêt de cette classe thérapeutique est la haute affinité des molécules la composant pour les récepteurs GABA et glutamate des invertébrés. En effet, le système de transmission neuronale du mammifère fonctionne, lui aussi avec les différents neurotransmetteurs (le GABA et le glutamate), mais les isoxazolines n'ont qu'une très faible affinité pour les récepteurs exprimés chez les mammifères. Ceci explique la faible toxicité de ces molécules.

1.4.3) Spectre d'activité

Le Simparica® est indiqué chez le chien uniquement, dans l'infestation par les puces (*Ctenocephalides felis* et *canis*), l'infestation par les tiques (*Dermacentor reticulatus*, *Ixodes ricinus* et *hexogonus*, *Rhipicephalus sanguineus*). La nouvelle cible que le Simparica®

propose est la gale sarcoptique (*Sarcoptes scabiei*). A nouveau, le produit étant distribué de façon systémique, c'est seulement après un repas de sang que l'espèce ciblée par le sarolaner, sera intoxiquée (55).

1.4.4) Efficacité

Sarolaner exerce une action sur les puces, dès la 3^{ème} heure après administration, à la dose de 2 à 4 mg/kg. Il présente l'avantage de pouvoir tuer les puces de manière très précoce, bien avant qu'elles n'aient le temps de pondre.

En ce qui concerne les tiques, sarolaner exerce une action sur les tiques dès la 8^{ème} heure (56). Par ailleurs, la molécule présente une rémanence de 28 jours assurant une protection efficace contre puce, tique et gale sarcoptique durant cette période. Le comprimé est appétant pour le chien grâce à la poudre de foie de porc, séchée par pulvérisation, qui est incluse dans la formule (55).

Le Simparica® est lui aussi comme les autres isoxazolines, délivré uniquement sur ordonnance du vétérinaire.

En résumé :

- **action très rapide** (3h pour les puces, 8h pour les tiques) ;
- **bonne rémanence** (1mois) ;
- comprimé **appétant** ;
- spécialité listée délivrée **sur ordonnance**.

1.4.6) Toxicité

Sarolaner est très peu toxique pour le mammifère, comme les autres isoxazolines, et aucun effet indésirable n'a été relevé jusqu'à aujourd'hui. Le seul risque est que, puces et tiques doivent effectuer le repas de sang sur l'animal pour ingérer le produit avec donc, le risque de transmission d'agents infectieux. Cependant, son innocuité n'ayant pas été démontrée chez la chienne gestante ou allaitante, ou encore chez le chiot de moins de 8 semaines ou de moins de 1,3 kg, seul, le vétérinaire sera à même d'évaluer le rapport bénéfice/risque dans ces cas.

Etant fortement lié aux protéines plasmatiques, Simparica® est contre-indiqué avec la prise concomitante d'anti-inflammatoires stéroïdiens ou d'anti-coagulants de type Anti Vitamine K (AVK).

Il est cependant possible d'administrer le produit au chien MDR1 muté, car il a été démontré que le sarolaner ne se fixe pas aux Glycoprotéines-P (pour une administration à 5 fois la dose thérapeutique, aucun signe clinique n'est à déplorer).

En résumé :

- **très faible toxicité** : aucun effet indésirable relevé jusqu'à ce jour ;
- ne pas utiliser en dessous de 8 semaines et 1,3 kg ;
- **pas de problème** chez le **chien MDR1** muté et chez la **femelle gestante** ;
- **vigilance** chez le chien **traité par AINS ou AVK**.

Molécules Vs Activité	Espèces cibles	Spectre d'activité	Efficacité	Toxicité
- Afoxolaner (Nexgard®)	Chiens (de + de 2kg et de + de 8 sem)	Puces (C.felis, C.canis) Tiques (D.reticulatus, I.ricinus, R.sanguineus)	Action dès 8 ^{ème} h sur puces adultes durant 5 sem Action dès 24 ^{ème} h et pendant 4 sem	Rares cas de vomissements, diarrhée dans les 24h
- Afoxolaner + Milbemycine oxime (Nexgard spectra®)	Chiens (de + de 2kg et de + de 8 sem)	Idem +Ascarides Ankylostomes et Trichures et Filaires		Nexgard spectra® Toxique chez le chien MDR1 muté
- Spinosad (Comfortis®)	Chiens (+ 1,3kg) et chats (+1,2kg)	Puces (C.felis)	Action très rapide (actif dès 30 min et 100% efficacité à partir de la 24 ^{ème} heure)	- Vomissements fréquents Toxique chez le chien MDR1 muté
- Spinosad + Milbemycine oxime (Trifexis®)	Chiens (+ 3,9kg)	Puces (C.felis slmt) + Ascarides , Ankylostomes et	Rémanent 4 semaines	- Attention chien épiléptique ou sous AVK/ AINS

		Trichures et Filaires		
Fluralaner (Bravecto®)	Chiens (+ 2kg)	Puces (C.felis) Tiques (D.reticulatus, D.variabilis) I.ricinus, R.sanguineus)	Action dès 8 ^{ème} h pour les puces durant 12 sem et dès 12 ^{ème} h pour les tiques durant 12 sem (8sem pr R.sanguineus)	- Très peu toxique - Aucune toxicité chez chien MDR1 muté, ni chez chienne gestante - Attention chien épileptique ou sous AVK/ AINS
Sarolaner (Simparica®)	Chiens (de + de 1,3kg)	Puces (C.felis + C.canis) Tiques (D.reticulatus, I.ricinus, I.hexagonus, R.sanguineus) Gale sarcoptique (Sarcoptes scabiei)	Action très rapide (dès 3 ^{ème} h chez les puces et dès 8 ^{ème} h chez les tiques et durant 5 semaines)	- Très peu toxique - Aucune toxicité chez chien MDR1 muté, ni chez chienne gestante - Attention chien sous AVK/ AINS

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des molécules anti-parasitaires externes par voie orale

2) Les nouveaux anti-parasitaires externes par voie orale dans la littérature spécialisée

Récemment sur le marché, ces nouvelles molécules sont, depuis leurs sorties (première commercialisation en 2014), mises au banc d'essai. Voici ce que les études récentes révèlent :

- afoxolaner *versus* sarolaner :

Sur les tiques (*Amblyoma americanum*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Ixodes scapularis*) : aucune réelle efficacité contre placebo, à 8h de l'administration (au maximum 36% de tiques en moins). En revanche, à 12h de l'administration, l'efficacité des deux molécules est équivalente (autour des 100%). Enfin, à 28 jours de l'administration, l'efficacité pour sarolaner chute de 100 à environ 90%, alors qu'elle chute de 100 à environ 85% à 14 jours de l'administration pour afoxolaner (57).

Sur les puces (*Ctenocephalides felis*) : dès la 8^{ème} heure, ainsi qu'à la 12^{ème} et à la 24^{ème} heure l'efficacité est similaire et significative (proche des 100%) pour les deux molécules *versus* placebo. Cependant, l'efficacité d'afoxolaner à 8h après les infestations, diminue déjà dès le J14 à 90% et à 78% à J28. En ce qui concerne l'efficacité des molécules à la 12^{ème} heure et à la 24^{ème} heure, elle reste pour l'afoxolaner et le sarolaner proche de 100% (58).

En résumé : **sarolaner est aussi efficace qu'afoxolaner** (dès 8h pour les puces et 12h pour les tiques). Cependant, le premier conserve son efficacité jusqu'à 28 jours après l'administration alors qu'afoxolaner voit son efficacité diminuer avec le temps, que ce soit sur les puces ou sur les tiques. **sarolaner est plus efficace que l'afoxolaner dans les 14 derniers jours du mois.**

- spinosad+milbemycine oxime *versus* sarolaner :

Sur les puces : dès la 8^{ème} heure après l'infestation par *Ctenocephalides felis*, sarolaner et l'association spinosad + milbemycine oxime se démarque du groupe témoin de par leur efficacité (100%). Sarolaner conserve cette efficacité maximale 35 jours alors que pour l'association spinosad + milbemycine oxime, l'efficacité chute à 97% à 21 jours , puis à 94% à 28 jours (59).

En résumé : action **insecticide efficace dès la 8^{ème} heure** après l'administration pour les deux spécialités mais **chute de l'efficacité à 8h pour spinosad + milbemycine oxime dès le 21^{ème} jour** (avec le risque d'une ponte pour les puces les plus précoces).

- fluralaner *versus* sarolaner

Contre les tiques (*Amblyoma americanum*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Ixodes scapularis*) : l'efficacité de ces deux molécules apparaît entre la 12^{ème} et la 24^{ème} heure après administration et dure 30 jours pour sarolaner et 90 jours pour le fluralaner. L'efficacité du fluralaner diminue dès le 44^{ème} jour pour arriver à moins de 50% d'efficacité au 74^{ème} jour. L'efficacité de sarolaner diminue également en dessous de 90% à J74 (60).

Contre les puces : efficacité équivalente dès la 8^{ème} heure pour les 2 molécules en comparaison au groupe témoin. Au 74^{ème} jour de traitement, il est observé une chute de l'efficacité du fluralaner à 90% (61).

En résumé : une **efficacité comparable entre les deux molécules contre les tiques**, mais une **rémanence beaucoup moindre pour fluralaner** qui voit son efficacité chuter durant le 2^{ème}

mois de traitement. **Efficacité également comparable contre les puces, mais baisse de l'efficacité pour le fluralaner à J74**

Ces différentes études montrent la supériorité du sarolaner (Simparica®), non sur l'efficacité à court terme du produit, mais plutôt sur sa capacité à protéger l'animal de l'infestation au-delà des 28 jours. En effet, administré de façon mensuelle tout au long de la saison des puces et/ou des tiques, le Simparica® permet un contrôle optimal de l'infestation. Reste donc au vétérinaire à choisir, dans ce nouvel arsenal thérapeutique, la molécule qui conviendra le mieux à l'animal (chien *versus* chien et chat, insecticide *versus* insecticide + acaricide + anti-parasitaire interne, chien « normal » *versus* chien avec mutation du gène MDR1, bonne observance du propriétaire...).

Ces nouvelles molécules, que sont les isoxazolines ou encore spinosad, sont des familles n'ayant jamais été administrées chez le carnivore domestique (chien et chat). C'est pourquoi l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV), siégeant au sein de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation de l'Environnement et du travail (ANSES) a imposé une prescription vétérinaire obligatoire par le vétérinaire. En effet, afin d'avoir la meilleure visibilité sur l'apparition d'éventuels effets secondaires, la consultation vétérinaire permet à l'ANSES d'effectuer une veille de pharmacovigilance. Tout comme le médicament d'exception en médecine humaine, qui est un médicament nécessitant une surveillance particulière du fait de son innovation, le fait que ces molécules soient sur prescription vétérinaire, oblige ce dernier à effectuer une auscultation de l'animal pour éventuellement relever l'apparition d'effets secondaires. Concernant la législation, une ordonnance vétérinaire reste valable un an, mais le vétérinaire doit préciser le nombre de renouvellement autorisé.

CONCLUSION :

La lutte contre les parasites externes, tels que la puce et la tique, est aujourd'hui devenue un réel problème de société. En effet, ce sont des vecteurs de maladies aujourd'hui tristement célèbres, entre autres, comme la maladie de Lyme.

Le pharmacien, comme le vétérinaire, sont les premiers spectateurs de ce fléau. Il est donc nécessaire pour ces derniers de connaître parfaitement le cycle de vie de ces parasites afin de lutter de façon plus efficace.

Les branches vétérinaires des grands laboratoires pharmaceutiques ont bien intégré l'importance de ce marché et ne cessent d'innover en la matière. Il est vrai que depuis les débuts de la lutte contre les puces et les tiques, la chimie a su, elle aussi, développer des molécules capables de mieux cibler le parasite, afin d'éliminer au maximum les effets nocifs pour le carnivore domestique.

De la forme spot-on à la forme comprimé à avaler pour l'animal, la galénique démontre à nouveau son intérêt, exactement comme en médecine humaine.

BIBLIOGRAPHIE :

1. <http://passion-entomologie.fr/metamorphose-chez-les-insectes/>. Octobre 2016
2. Lewis R. Resume of the siphonaptera (Insecta) of the world, J Med Entomol, 35, 377-89, 1998.
3. Franc M. Les puces du chien et du chat, Insectes, 143, 11-13, 2006.
4. Cadiergues, MC, Jouberta C, Franc M. A comparison of jump performances of the dog flea, *Ctenocephalides canis* (Curtis, 1826) and the cat flea, *Ctenocephalides felis felis* (Bouché, 1835). Veterinary parasitology, 92, 239-241, 2000.
5. Duchemin J-B., Fournier P-E., Parola P. Les puces et les maladies transmises à l'Homme. Medecine tropicale, 66, 21-29, 2006.
6. Sadler J-P. Records of ectoparasites on humans and sheep from Viking age deposit in the former western settlement of Greenland. J Med Entomol, 27, 628-31, 1990.
7. Dryden M-W., Gillard R. Biologie de *Ctenocephalides felis felis* et lutte contre les puces du chien et du chat. Chir. Anim. Comp, 30, 207-217, 1995.
8. http://www.esccap.org/uploads/docs/n90ao2fc_6spukr7k_escapch_gl_ecto_1_f_def_070411.pdf. Consulté en septembre 2016.
9. Moulinier C. Dans « Parasitologie et mycologie médicale », ed Lavoisier, 2003.
10. Rotschild M. Recent advances in our knowledge of the order siphonaptera. Annu rev entomol, 2, 241-59, 1975.
11. Heripret D. La dermatite allergique aux piqûres de Puces. L'action veterinaire, 1318, 5-7, 1995.
12. Dryden M-W., GAAFAR S-M. Blood consumption by the cat flea, *Ctenocephalides felis*. J Med Entomol, 28, 394-400, 1991.
13. Blais C., Lafont R. 2007.
14. Silverman J., Rust M-K. Extended longevity of the pre-emerged adulte cat flea and factors stimulating emergence from the pupal cocoon. Ann Entomol Soc Am, 78, 763-8, 1985.
15. Kramer F. et Mencke N. dans « Flea biology and control », ed Springer, 2001
16. Goethe R. dans « Fleas », ed , 1985.
17. http://eleveursfelins.merial.com/pdf/16-Les_puces.pdf. Septembre 2016
18. http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/cclin_arlin/cclinParisNord/2001_environment_CCLIN.pdf.
Septembre 2016

19. http://www3.vetagrosup.fr/etu/copro/sommaire/diagnostic_par_especes/chien/fiche_para/dipy_macro.html. Septembre 2016
20. <http://www.cdc.gov/dpdx/dipylidium/> Septembre 2016
21. <https://www.aquaportail.com/definition-10832-cysticercoide.html>. Septembre 2016
22. http://eleveursfelins.merial.com/pdf/1409-24-infestation_Dipylidium_caninum.pdf.
Septembre 2016
23. Parola P., Davoust B., Raoult D. Tick and flea-borne rickettsial emerging zoonoses. *Vet Res*, 36, pp. 469-92, 2005.
24. Azad A-F., Radulovic S., Higgins J-A. Flea-borne rickettsioses: ecologic considerations. *Ecologic considerations Dis*, 3, 319-27, 1997.
25. <http://www.microbes-edu.org/etudiant/rickettsie.html>. Septembre 2016.
26. Rolain J-M., Franc M., Davoust B., Raoult D. Molecular detection of bartonella quintana, koehlerae, henselae, clarridgeiae... in cat fleas. *Emerg Infect Dis.*, 9, 228-342, 2003.
27. La Scola B., Davoust B., Boni M., Raoult D. Lack of correlation between bartonella dna detection within fleas, serological results and results of blood culture... *Clin Microbiol Infect*, 8, 345-51, 2002.
28. Chomel BB, Kasten RW, Floyd-Hawkins K, Chi B, Yamamoto K, Roberts-Wilson J, Gurfield AN, Abbott RC, Pedersen NC, Koehler JE. Transmission of bartonella henselae by the cat flea, 34, 952-6, 1996.
29. <http://www.microbes-edu.org/etudiant/bartonella/bartonella.html>. Septembre 2016
30. Perez Eid C. dans « Les tiques: identification, biologie, importance médicale et vétérinaire », ed Lavoisier, 2007.
31. MOUGEL P., La meningo-encephalite à tique, Nancy, Université Henri Poincare, 2011.
32. DURREY K., Syndrome Paralysie dû aux morsures de tiques chez les ruminants, Creteil, Faculté medecine Creteil, 2012.
33. ELIOT G., Babesiose canine: état de connaissances officinales en Poitou-Charentes, Poitiers, Université de POITIERS, 2015.
34. Fontenil D., Lagneau C., Lecollinet S., Lefait Robin R., Setbon M., Tirel B., Yebakima A. dans « La lutte anti-vectorielle en France. », Ed IRD, 2009.
35. Villeneuve A., Les tiques, mieux les connaître, mieux s'en protéger, Montreal, Faculté medecine veterinaire Montreal, 2012.
36. Farge C., Etude de l'anatomie interne des femelles Ixodes ricinus, Lyon, VETAGRO SUP, 2012.
37. InVS dans « Borréliose de Lyme ». Paris, 2013

38. Maladie de LYME, L'Obs., Vol. 2697, 2016.
39. Peter O., La borreliose de LYME, de l'erythème migrant à l'arthrite. Revue médicale Suisse, 57, 4, 2006.
40. Comité technique des vaccinations à la direction générale de la santé dans « Vaccination contre l'encéphalite à tiques », INPES, 2012.
41. Simon M., Eradication des puces: de la biologie au traitement, Nancy, Université Henri Poincaré, 2009.
42. Biard M., Evaluation du potentiel photoxique d'antiparasitaires externes adulticides en spot-on destinés aux carnivores domestiques, Creteil, Faculté de médecine de Creteil, 2012.
43. Beugnet F., A novel combination of fipronil and permethrin. Parasit & vectors, 602, 2015.
44. Laude Pr., Cours de médecine vétérinaire, Amiens, UPJV, 2013.
45. Delhay D., Effets indésirables et intoxications dus à l'utilisation de médicaments à base de perméthrine chez le chat, Lyon, École nationale vétérinaire de Lyon, 2008.
46. <http://www.bcfi-vet.be/fr/frinfos/frfolia/03FVF3b.pdf>. Septembre 2016
47. Ozoe Y., Asahi M., Ozoe F., Nakahira K., Mita T. The antiparasitic isoxazoline A1443 is a potent blocker of insect ligand-gate chloride channel. Biochemical and biophysical Research communication, 391, 744-749, 2010.
48. Merial dans « Profil technique », Merial, 2014.
49. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/medicines/002526/vet_med_000285.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1c. Septembre 2016
50. Merial dans « Nexgard : Résumé des caractéristiques du Produit », Merial, 2014.
51. Elanco dans « Comfortis: Résumé des Caractéristiques du Produits », Elanco, 2014.
52. Elanco dans « Trifexis: Résumé des Caractéristiques du Produit », Elanco, 2014.
53. http://parasitipedia.net/index.php?option=com_content&view=article&id=2668&Itemid=2951. Septembre 2016
54. Intervet. Bravecto(r) Résumé des Caractéristiques du Produit. 2014.
55. ZOETIS. Simparica(r) Résumé des caractéristiques du Produit. 2015.
56. <http://www.simparica.com/what-is-simparica.aspx>. octobre 2016
57. Six R., Young D., Holzmer Z., Mahabir S. Comparative speed of kill of sarolaner and afoxolaner against induced infestations of Rhipicephalus sanguineus on dogs. Parasit & vectors, 91, 13, 2016.
58. Six R., Lebenberg J., Honsberger N., Mahabir S., Comparative speed of kill of sarolaner (Simparica™) and afoxolaner (NexGard®) against induced infestations of Ctenocephalides felis on dogs, 91, 10, 2016.

59. Six R., Everett W., Myers M., Mahabir S., Comparative speed of kill of sarolaner (Simparica™) and spinosad plus milbemycin oxime (Trifexis®) against induced infestations of *Ctenocephalides felis* on dogs. *Parasit & vectors*, 90, 9, 2016.
60. Becksei C., Geurden T., Liebenberg J., Cuppens O., Mahabir S., Six R., Comparative speed of kill of oral treatments with Simparica™(sarolaner) and Bravecto®(fluralaner) against induced infestations of *Rhipicephalus sanguineus* on dogs. *Parasit & vectors*, 90, 8,2016.
61. Six R., Lebenberg J., Honsberger N., Mahabir S., Comparative speed of kill of sarolaner (Simparica™) and fluralaner (Bravecto®) against induced infestations of *Ctenocephalides felis* on dogs. *Parasit & vectors*, 90, 7, 2016.
62. Sonenshine D., *Biology of ticks*, New York, Oxford university press, 1991.

GUILBAUT Henry

Les nouveaux anti-parasitaires externes par voie orale

Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

Année 2017

Mots clés : anti-parasitaires ; puces ; tiques ; voie orale

Résumé : l'infestation de nos animaux de compagnies par les puces et les tiques constitue aujourd'hui un réel enjeu de santé publique, du fait du risque de transmission de maladie. La prise en charge, par le vétérinaire ou le pharmacien, de ces infestations doit être prise au sérieux, et devant la multitude de galéniques que les laboratoires proposent, il est important de connaître les plus adaptées à l'animal infesté. La voie orale présente pour l'animal une protection plus efficace et plus rémanente que les formes existantes, ce qui en fait une galénique de choix pour traiter de nos jours nos carnivores domestiques.

Keywords : antiparasitic ; fleas ; ticks ; oral route

Summary : Nowadays, fleas and ticks' infestation of our pets is a real public health issue. The main problem is the diseases that are transmitted by those parasites. Those infestations must be taken very seriously by the veterinarians and pharmacists. Regarding to the abundance of the galenics offered by the pharmaceutical's industry, it is fundamental to know which speciality is the more accurate for each animals that are infested. The oral treatment has proven to be the more efficient, and so the best choice for them.

Jury :

Président et maître de thèse : Jean-Marc CHILLON, Maître de conférence

Membres :

- **Alain CORNILLE, Docteur en médecine vétérinaire**
- **Vianney RICHARD, Docteur en pharmacie**