



HAL
open science

Etude des effets des spécialités vétérinaires antibiotiques, antifongiques et anti-parasitaires externes sur la reproduction chez le chien

Mélissa Payet

► **To cite this version:**

Mélissa Payet. Etude des effets des spécialités vétérinaires antibiotiques, antifongiques et anti-parasitaires externes sur la reproduction chez le chien. Médecine vétérinaire et santé animale. 2022. dumas-03980828

HAL Id: dumas-03980828

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03980828v1>

Submitted on 9 Feb 2023

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.

Année 2022

**ÉTUDE DES EFFETS DES SPÉCIALITÉS VÉTÉRINAIRES
ANTIBIOTIQUES, ANTIFONGIQUES ET ANTI-
PARASITAIRES EXTERNES SUR LA REPRODUCTION
CHEZ LE CHIEN**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE
présentée et soutenue publiquement devant
la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)
le 12 Décembre 2022

par

Mélissa, Monique, Marianne PAYET

sous la direction de TISSIER Renaud

JURY

Président du jury :	M. Matthias KOHLHAUER	Maître de conférence à l'ENVA, HDR
Directeur de thèse :	M. Renaud TISSIER	Professeur à l'EnvA
Examineur :	M. Alain FONTBONNE	Professeur à l'EnvA

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire



Version du 8 février 2022

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigié	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
M	Blaga	Radu	Maître de conférences HDR	DPASP
M	Blot	Stephane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loïc	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Eloit	Marc	Professeur	DSBP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Fédérighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guénec	Christelle	Maître de conférences HDR	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
M	Perrot	Sébastien	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Pilot-Storck	Fanny	Professeur	DSBP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Rivière	Julie	Maître de conférences HDR	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Benchekroun	Ghita	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
M	Bolnot	Francois	Maître de conférences	DPASP
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Constant	Fabienne	Maître de conférences	DPASP
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences	DSBP
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
Mme	Decambroun	Adeline	Maître de conférences	DEPEC
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences associé	DPASP
M	Desbois	Christophe	Maître de conférences	DEPEC
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guélin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
M	Mauffré	Vincent	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mtimet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mespouilhès-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
M	Nudemann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Ravary-Plumioën	Bérandère	Maître de conférences	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier les membres du jury pour leur présence, pour leur lecture attentive de ma thèse ainsi que pour les remarques qu'ils m'adresseront lors de cette soutenance.

Au Président du Jury de cette thèse, M. Matthias KOHLHAUER, Maître de conférences à l'ENVA,

Que je remercie du temps et de l'honneur accordés pour assister à ma soutenance, hommages respectueux.

À M. Renaud Tissier, Professeur à l'EnvA,

Qui m'a fait le plaisir de reprendre la direction de ce sujet de thèse. Pour ses conseils patients, sa disponibilité et son efficacité, sincères remerciements.

À M. Alain FONTBONNE, Professeur à l'EnvA,

Qui m'a aidé à définir ce sujet et à commencer ce manuscrit, remerciements respectueux.

A M. Sébastien PERROT, Maître de conférences à l'ENVA,

Qui m'a fait l'honneur de diriger ce travail dans un premier temps. Pour les conseils prodigués lors des mes débuts hésitants, sincères remerciements.

Table des matières

Table des matières	1
Liste des tableaux	3
Liste des abréviations	7
Introduction	9
Première partie : Méthodes d'étude	11
1. Objectifs	11
2. Méthodes de recherches	12
A. Circonscription du sujet	12
B. Recherches communes	12
C. Recherches par partie	12
D. Limites des données recueillies	13
Deuxième partie : Les effets délétères des anti-infectieux sur la fertilité des femelles	15
1. Les mécanismes de la toxicité envers la fonction reproductrice femelle et tests associés	15
2. Comparaison entre espèces	18
3. Les antibiotiques	19
A. Les pénicillines et céphalosporines	19
B. Les aminosides	22
C. Les macrolides	26
D. Les sulfamides	26
E. Les quinolones et fluoroquinolones	30
F. Les polypeptidiques	32
G. Les tétracyclines	33
H. Les phénicolés	35
I. Les lincosamides	37
J. Les nitroimidazolés	38
4. Les antifongiques	42
A. La griséofulvine	42
B. Les azolés	44
C. Les polyènes	49
5. Les insecticides	50
A. Les isoxazolines	50
B. Les phénylpyrazolés	53
C. Les pyréthrinoïdes	55
D. Les oxadiazines	60
E. Les foramidines	61
F. Les spinosynes	62
G. Les néonicotinoïdes	63
H. Les avermectines	66
I. Les milbémycines	67
J. Les molécules agissant sur le cycle de l'insecte	70
Troisième partie : Les effets délétères des anti-infectieux sur la fertilité des mâles	73
1. Les mécanismes de la toxicité envers la fonction reproductrice mâle et tests associés	73
2. Comparaison entre les espèces	77
3. Les antibiotiques	78
A. Les pénicillines et céphalosporines	78
B. Les aminosides	79
C. Les macrolides	86
D. Les sulfamides	87
E. Les quinolones et fluoroquinolones	93

F. Les polypeptidiques	96
G. Les tétracyclines	98
H. Les phénicolés	103
I. Les lincosamides.....	104
J. Les nitroimidazolés	107
4. Les antifongiques	112
A. La griséofulvine	112
B. Les azolés.....	113
C. Les polyènes.....	116
5. Les antiparasitaires externes.....	118
A. Les isoxazolines.....	118
B. Les phénylpyrazolés	121
C. Les pyréthriinoïdes.....	123
D. Les oxadiazines	129
E. Les formamidines.....	130
F. Les spinosymes	131
G. Les néonicotinoïdes	133
H. Les avermectines	135
I. Les milbémycines.....	137
J. Les molécules agissant sur le cycle de l'insecte	139
Quatrième partie : Les effets délétères des anti-infectieux lors de la gestation.....	143
1. Les mécanismes de la toxicité au cours de la gestation	143
2. Comparaison entre les espèces	146
3. Particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques au cours de la gestation.....	147
4. Les antibiotiques	148
A. Les pénicillines et céphalosporines.....	148
B. Les aminosides	153
C. Les macrolides	159
D. Les sulfamides	160
E. Les quinolones et fluoroquinolones.....	168
F. Les polypeptidiques	172
G. Les tétracyclines	175
H. Les phénicolés	180
I. Les lincosamides.....	183
J. Les nitro-imidazolés	187
5. Les antifongiques	192
A. La griséofulvine	192
B. Les azolés.....	195
C. Les polyènes.....	208
6. Les insecticides	210
A. Les isoxazolines.....	210
B. Les phénylpyrazolés	214
C. Les pyréthriinoïdes.....	218
D. Les oxadiazines	223
E. Les formamidines.....	225
F. Les spinosymes	226
G. Les néonicotinoïdes	228
H. Les avermectines	232
I. Les milbémycines.....	235
J. Les molécules agissant sur le cycle de l'insecte	238
Conclusion.....	243
Annexes	245
Liste des références bibliographiques	277

Liste des tableaux

Tableau 1 - Cibles, mécanismes et tests utilisables pour évaluer la toxicité de la reproduction des femelles (Amann, 1982)	16
Tableau 2 - Comparaison des données reproductives femelles en fonction des espèces (Amann, 1982 ; Laffan et al., 2018).....	18
Tableau 3 - Etudes de reprotoxicité femelle concernant l'indoxacarbe	60
Tableau 4 - Cibles, mécanismes et tests utilisables pour évaluer la toxicité de la reproduction des mâles (Amann, 1982)	74
Tableau 5 - Comparaison des données reproductives mâles en fonction des espèces (Amann, 1982 ; Picut et al., 2018)	77
Tableau 6 - Etudes de reprotoxicité mâle concernant l'indoxacarbe	129
Tableau 7 - Etudes menées concernant l'emploi de l'imidaclopride et son impact sur la fonction reproductrice mâle.....	134
Tableau 8 - Comparaison des données reproductives vis-à-vis de la gestation en fonction des espèces (Amann, 1982 ; Telford et al., 1990 ; Furukawa et al., 2014)	146
Tableau 9 - Etudes menées chez le rat et le lapin concernant les effets tératogènes ou foetotoxiques de l'emploi de la doxycycline au cours de la gestation.....	177
Tableau 10 - Etudes menées chez les rongeurs et les lapins concernant l'emploi du chloramphénicol au cours de la gestation et ses effets négatifs	180
Tableau 11 - Spécialités contenant de l'ampicilline et informations des RCP concernant la reproduction canine	245
Tableau 12 - Spécialités contenant de l'amoxicilline et informations des RCP concernant la reproduction canine	246
Tableau 13 - Spécialités contenant des benzylpénicillines et informations des RCP concernant la reproduction canine	247
Tableau 14 - Spécialités contenant de la gentamicine et informations des RCP concernant la reproduction canine	247
Tableau 15 - Spécialités contenant de la framycétine et informations des RCP concernant la reproduction canine	248
Tableau 16 - Spécialités contenant de la spectinomycine et informations des RCP concernant la reproduction canine	248
Tableau 17 - Spécialités contenant de la néomycine et informations des RCP concernant la reproduction canine	249

Tableau 18 - Spécialités contenant de la dihydrostreptomycine et informations des RCP concernant la reproduction canine	250
Tableau 19 - Spécialités contenant de la spiramycine et informations des RCP concernant la reproduction canine	250
Tableau 20 - Spécialités contenant de la sulfaguanidine et informations des RCP concernant la reproduction canine	250
Tableau 21 - Spécialités contenant de la sulfadiméthoxine et informations des RCP concernant la reproduction canine	251
Tableau 22 - Spécialités contenant de la sulfadiazine et informations des RCP concernant la reproduction canine	251
Tableau 23 - Spécialités contenant de la sulfaméthoxy pyridazine et informations des RCP concernant la reproduction canine	251
Tableau 24 - Spécialités contenant de la sulfadimidine et informations des RCP concernant la reproduction canine	251
Tableau 25 - Spécialités contenant du sulfaméthoxazole et informations des RCP concernant la reproduction canine	252
Tableau 26 - Spécialités contenant de la marbofloxacinine et informations des RCP concernant la reproduction canine	252
Tableau 27 - Spécialités contenant de l'enrofloxacinine et informations des RCP concernant la reproduction canine	253
Tableau 28 - Spécialités contenant de l'orbifloxacinine et informations des RCP concernant la reproduction canine	253
Tableau 29 - Spécialités contenant de la pradofloxacinine et informations des RCP concernant la reproduction canine	253
Tableau 30 - Spécialités contenant de la polymyxine B et informations des RCP concernant la reproduction canine	254
Tableau 31 - Spécialités contenant de la colistine et informations des RCP concernant la reproduction canine	254
Tableau 32 - Spécialités contenant de l'oxytétracycline et informations des RCP concernant la reproduction canine	255
Tableau 33 - Spécialités contenant de la doxycycline et informations des RCP concernant la reproduction canine	255
Tableau 34 - Spécialités contenant de la chlortétracycline et informations des RCP concernant la reproduction canine	255

Tableau 35 - Spécialités contenant du chloramphénicol et informations des RCP concernant la reproduction canine	256
Tableau 36 - Spécialités contenant du florfénicol et informations des RCP concernant la reproduction canine	256
Tableau 37 - Spécialités contenant de la lincomycine et informations des RCP concernant la reproduction canine	256
Tableau 38 - Spécialités contenant de clindamycine et informations des RCP concernant la reproduction canine	257
Tableau 39 - Spécialités contenant du métronidazole et informations des RCP concernant la reproduction canine	257
Tableau 40 - Spécialités contenant du diméridazole et informations des RCP concernant la reproduction canine	258
Tableau 41 - Spécialités contenant de la griséofulvine et informations des RCP concernant la reproduction canine	259
Tableau 42 - Spécialités contenant du kétoconazole et informations des RCP concernant le kétoconazole	259
Tableau 43 - Spécialités contenant du miconazole et informations des RCP concernant la reproduction canine	260
Tableau 44 - Spécialités contenant du clotrimazole et informations des RCP concernant la reproduction canine	261
Tableau 45 - Spécialités contenant du posaconazole et informations des RCP concernant la reproduction canine	261
Tableau 46 - Spécialités contenant de l'énilconazole et informations des RCP concernant la reproduction canine	261
Tableau 47 - Spécialités contenant de la nystatine et informations des RCP concernant la reproduction canine	262
Tableau 48 - Spécialités contenant de l'afoxolaner et informations des RCP concernant la reproduction canine	263
Tableau 49 - Spécialités contenant du fluralaner et informations des RCP concernant la reproduction canine	263
Tableau 50 - Spécialités contenant du sarolaner et informations des RCP concernant la reproduction canine	263
Tableau 51 - Spécialités contenant du lotilaner et informations des RCP concernant la reproduction canine	263

Tableau 52 - Spécialités contenant du fipronil et informations des RCP concernant la reproduction canine	265
Tableau 53 - Spécialités contenant du pyriprole et informations des RCP concernant la reproduction canine	266
Tableau 54 - Spécialités contenant de la perméthrine et informations des RCP concernant la reproduction canine	267
Tableau 55 - Spécialités contenant de la deltaméthrine et informations des RCP concernant la reproduction canine	268
Tableau 56 - Spécialités contenant de la fluméthrine et informations des RCP concernant la reproduction canine	268
Tableau 57 - Spécialités contenant de la tetraméthrine et informations des RCP concernant la reproduction canine	269
Tableau 58 - Spécialités contenant de l'indoxacarbe et informations des RCP concernant la reproduction canine	270
Tableau 59 - Spécialités contenant l'amitraze et informations des RCP concernant la reproduction canine	270
Tableau 60 - Spécialités contenant du spinosad et informations des RCP concernant la reproduction canine	271
Tableau 61 - Spécialités contenant de l'imidaclopride et informations des RCP concernant la reproduction canine	271
Tableau 62 - Spécialités contenant du nitenpyrame et informations des RCP concernant la reproduction canine	271
Tableau 63 - Spécialités contenant de la sélamectine et informations des RCP concernant la reproduction canine	272
Tableau 64 - Spécialités contenant de la milbémycine oxime et informations des RCP concernant la reproduction canine	273
Tableau 65 - Spécialités contenant de la moxidectine et informations des RCP concernant la reproduction canine	274
Tableau 66 - Spécialités contenant du S-méthoprène et informations des RCP concernant la reproduction canine	274
Tableau 67 - Spécialités contenant du pyriproxifène et informations des RCP concernant la reproduction canine	275
Tableau 68 - Spécialités contenant de le lufénuron et informations des RCP concernant la reproduction canine	276

Liste des abréviations

ABP : Protéine de liaison aux androgènes testiculaire

AChE : Acétylcholinestérase

ADN : Acide désoxyribonucléique

ALT : Alanine aminotransférase

ANSES : Agence Nationale Sécurité Sanitaire Alimentaire Nationale

AR : Récepteurs aux androgènes

ARNm : Acide ribonucléique messenger

AST : Aspartate aminotransférases

ATP : Adénosine triphosphate

CaBP-9k : Vitamin-D-dependent calcium-binding protein

CAT : Catalase

CL/P : Bec de lièvre

CVMP : Committee for Veterinary Medicinal Products

DL50 : Dose létale 50%

DSEO : Dose sans effet toxique observable

ECEMC : Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas

Ecg : Gonadotrophine chorionique équine

EMA : Agence Européenne des médicaments

EPA : Environmental Protection Agency

EPARS : European Public Assessment Report

ER : Récepteurs aux œstrogènes

EST : Test des cellules souches embryonnaires

FBA : Follicle bio-assay

FDA : Food and Drug Administration

FDA : Food and Drug Administration

FIV : Fécondation in vitro

FSH : Hormone folliculo-stimulante

GFAP : Protéine acide fibrillaire gliale

GPx : glutathion peroxydase

GSH : Glutathion réduit

GST : Glutathion S-transférase

h : Heures

H₂S : Sulfure d'hydrogène

HCG : Gonadotrophine chorionique humaine

HSAA : Health Sciences Association of Alberta

IC 95 % : Intervalle de confiance à 95%

IR IRTF : Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LDH : Lactate déshydrogénase

LH : Hormone lutéinisante

LPO : Peroxydation lipidique

LPS : Lipopolysaccharide

MDA : Malondialdéhyde

MEA : Mouse-Embryo assay

MI : Métaphase I

MII : Métaphase II

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NOEL : No observed effect level

PCP : Fente palatine postérieure

PCR : Polymerase Chain Reaction

pH : Potentiel hydrogène

PO : Par voie orale

Ppm : Partie par million

PRL : Prolactine

SOD : Superoxyde dismutase

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

TUNEL : test Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP Nick End Labelling

UV : Ultraviolet

Introduction

Ce document vise à établir le risque d'atteinte de la fonction reproductrice dans l'espèce canine suite à l'utilisation de spécialités vétérinaires. Nous avons restreint notre étude à l'évaluation des effets reprotoxiques des antibiotiques, antifongiques et antiparasitaires externes. Ces médicaments sont en effet fréquents et parfois difficilement substituables ou retardables, ce qui renforce l'intérêt de cette étude.

Notre évaluation est basée sur une étude des données des Résumés des Caractéristiques des Produits, de l'étude de la littérature scientifique et des données publiques de pharmacovigilance. D'une manière générale, peu de données sont disponibles dans ce domaine, en particulier dans l'espèce canine. Les données recueillies concernent donc de nombreuses espèces et peuvent être intéressantes pour extrapolation éventuelle à cette espèce.

1. Objectifs

L'objectif de ce document est de réaliser un inventaire des informations scientifiques publiques concernant la sécurité d'emploi de molécules courantes et contenues dans des spécialités à destination du chien vis-à-vis des différentes étapes de la reproduction, de la conception à la mise-bas. En aucun cas, ce document n'a pour vocation à critiquer la littérature en termes de méthodes ou de fiabilité des résultats

2. Méthodes de recherches

A. Circonscription du sujet

Un ciblage initial des molécules a été réalisé en se concentrant sur les traitements anti-infectieux et notamment les antibiotiques, les antifongiques et les anti-parasitaires externes bien que l'étude d'autres molécules et notamment tout ce qui concerne l'anesthésie ou l'analgésie serait également d'une grande importance.

L'objectif n'est pas ici d'évaluer le risque des traitements d'urgence nécessaires pour la survie de la chienne, mais des traitements fréquents et souvent difficiles à repousser.

B. Recherches communes

Pour chaque molécule, toutes les spécialités la contenant, et étant à destination de l'espèce canine ont été recensées grâce à l'index des médicaments vétérinaires autorisés en France disponible sur le site internet de l'Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) (ANSES, 2021). Après recensement, elles ont été listées dans des tableaux, présentés en annexe, avec les données des Résumés Caractéristiques des Produits (RCP) sur l'utilisation de ces spécialités chez les chiens ou chiennes reproducteurs, les chiennes gestantes ou les chiennes allaitantes (voir

Annexes).

Par la suite, les rapports « European Public Assessment Report » (EPARS) de toutes les spécialités recensées ont été recherchés sur le site de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) afin de présenter les études de reprotoxicité à partir desquelles les RCP étaient rédigés (EMA, 2015a).

Enfin, une recherche molécule par molécule des données de pharmacovigilance a été réalisée sur le site de l' « European Database of suspected adverse drugs reaction reports » (Eudravigilance) en ciblant les données disponibles dans l'espèce canine et concernant l'appareil reproducteur (EMA, 2022).

C. Recherches par partie

Une recherche systématique de la littérature a été réalisée. Cette recherche a été effectuée sur plusieurs bases de données : Google Scholar, Pubmed, Elsevier et Wiley entre octobre 2020 et octobre 2022.

Pour chaque molécule listée, les recherches se sont portées sur trois volets :

- Le premier volet concernait l'impact de la molécule sur la fertilité des femelles et leur capacité à concevoir c'est-à-dire la qualité de l'ovulation et des ovocytes ainsi que la fécondité, la qualité de l'implantation embryonnaire, les modifications de la balance hormonale, l'intensité des manifestations de chaleur ou encore l'attraction exercée sur les mâles.
- Le second volet concernait l'impact de la molécule sur la fertilité des mâles et leur capacité à concevoir c'est-à-dire la qualité du sperme, les modifications de la balance hormonale, la libido, la capacité à entrer en érection ou à avoir des mouvements de copulation et d'éjaculation efficaces.
- Le troisième et dernier volet concernait l'impact de la molécule sur la gestation c'est-à-dire son potentiel embryotoxique ou foetotoxique, sa tératogénité mais aussi les modifications de la balance hormonale ou encore les lésions placentaires induites.

Les mots-clefs utilisés pour les recherches ont varié selon le volet concerné :

- Pour la première partie, les recherches ont été effectuées avec les mots clefs suivants : « reproduction, dog, female, reprotoxicity, ovulation, oestrus, fertility, infertility, mating, breeding, oocytes, ovaries, uterus, reproductive cycle, reproductive parameters ».
- Pour la seconde partie, les recherches ont été effectuées avec les mots clefs suivants : « reproduction, dog, male, reprotoxicity, spermatogenesis, spermatozoa, sperm quality, fertility, infertility, mating, breeding ».
- Pour la troisième et dernière partie, les recherches ont été effectuées avec les mots clefs suivants : « reproduction, dog, teratogenicity, foetotoxicity, embryotoxicity, foetus, reproducing, pregnancy, pregnant, gestation, litter, new born ».

D. Limites des données recueillies

Les données scientifiques disponibles dans l'espèce canine sont rares. Dans les études de reprotoxicité, le principal inconvénient des chiens est que les tests de fertilité sont pratiquement

impossibles. L'anoestrus prolongé, l'incapacité à prévoir le début du proestrus ou encore l'incapacité à induire un œstrus de manière parfaitement orchestrée limitent la réalisation d'études de reprotoxicité chez la chienne. Bien que le sperme puisse être collecté de manière pratique chez les chiens et que les caractéristiques séminales et la fonction des testicules puissent être évaluées, l'impossibilité d'évaluer la fertilité de ce sperme constitue une limite importante (Amann, 1982).

Bien que la récolte du sperme se fasse facilement chez les mâles, des limites sont présentes concernant l'évaluation de leur fertilité. Étant donné que la spermatogenèse nécessite 4,3 à 4,7 cycles de l'épithélium séminifère (environ 58 jours chez le rat, 48 jours chez le lapin, 61 jours chez le chien), un essai subchronique visant à évaluer les effets d'un agent sur la spermatogenèse devrait s'étendre sur 6,0 cycles de l'épithélium séminifère pour l'espèce utilisée ce qui rallongerait considérablement les études. De plus, lors des tests de fertilité, il serait préférable d'accorder aux mâles 6 à 8 jours de repos sexuel pour permettre une restauration partielle ou complète des réserves spermatiques plutôt que de les sacrifier tout de suite après la saillie (Amann, 1982).

Concernant les études de toxicité pour le développement, là encore, peu de données sont disponibles dans l'espèce canine. La plupart des études embryotoxiques sur les animaux sont réalisées au cours du développement de médicaments à usage humain bien qu'aucune espèce animale ne corresponde exactement à la situation humaine. En effet, les espèces ne sont pas toujours comparables sur la structure placentaire et la fonction de barrière placentaire, mais aussi le métabolisme et la cinétique du médicament. Aujourd'hui, les rats (en tant qu'espèce de rongeurs) et les lapins (en tant qu'espèce de non-rongeurs) sont utilisés pour les études tératologiques. Bien que les deux espèces aient un placenta hémochorial comme les humains, les placentas matures présentent certaines différences morphologiques. L'objectif de nombreux scientifiques a été d'élargir le spectre des espèces animales utilisées dans les études de tératologie afin de limiter les différences avec l'espèce humaine. Les chiens et les chats ont aussi été envisagés. L'utilité du chien est controversée, certains le considérant comme une espèce alternative acceptable du fait de sa sensibilité à plusieurs tératogènes dont la thalidomide, le bleu trypan, la vitamine A mais les coûts de réalisation d'études impliquant un grand nombre de chiens et le délai prolongé (4 à 8 mois) avant de pouvoir obtenir des résultats sont prohibitifs. L'utilité des chats dans le dépistage du potentiel tératogène des médicaments est justifiée par la tératogénicité du méthylmercure, de la thalidomide et de la griséofulvine dans cette espèce (Pichler, 2007).

D'une manière générale, les données sont difficilement transposables d'une espèce à une autre. Ainsi, pour chaque molécule, les différentes données obtenues sont organisées par espèce étudiée. Toutefois, on peut considérer que les données obtenues sur les mammifères ont plus de poids que les données trouvées chez les ovipares. De même, on peut considérer que plus l'espèce utilisée dans l'étude est proche de l'espèce canine, plus les résultats seront pertinents. Ainsi, dans chaque chapitre, nous présenterons les données de telle sorte que les données les plus pertinentes pour l'espèce canine se trouveront en dernier.

Deuxième partie : Les effets délétères des anti-infectieux sur la fertilité des femelles

1. Les mécanismes de la toxicité envers la fonction reproductrice femelle et tests associés

Le tableau suivant a pour objectif de réunir un maximum de sites et de mécanismes d'action potentiels des agents ayant un effet néfaste sur la fonction de reproduction chez les femelles. Bien que la fertilité de la femelle puisse être réduite ou supprimée par une altération majeure de la fonction de l'un des sites énumérés, il convient de noter que l'altération relativement mineure d'un ou de plusieurs des mécanismes d'action énumérés peut ne pas entraîner une réduction de la fertilité ou une stérilité. Dans le but d'établir la sécurité d'emploi d'un agent vis-à-vis de la fonction reproductrice ou d'évaluer l'étendue des dommages causés à cette fonction, il faut utiliser les tests les plus sensibles. Il faut donc tenir compte de la sensibilité et de l'aspect pratique des tests potentiels pour évaluer les altérations de la fonction de reproduction. La plupart des tests appartiennent à l'une des six catégories suivantes : analyses des récepteurs hormonaux, analyses des concentrations d'hormones dans le sang ou les tissus, évaluations morphologiques quantitatives des tissus reproducteurs, analyses des taux d'ovulation, examen des taux de fécondation et de la taille des portées, examen de la capacité copulatoire et du comportement sexuel (Amann, 1982).

Tableau 1 - Cibles, mécanismes et tests utilisables pour évaluer la toxicité de la reproduction des femelles (Amann, 1982)

Cible	Mécanismes potentiellement altérés	Tests
Hypothalamus	Neurotransmission Synthèse et sécrétion de la Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Récepteurs à l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone de stimulation folliculaire (FSH) ou aux hormones sexuelles	Inconnu Dosage hormonal Analyse des récepteurs (Polymerase Chain Reaction (PCR), immunohistochimie...)
Hypophyse	Synthèse et sécrétion de LH, FSH ou de la prolactine (PRL) Récepteurs pour GnRH, LH, FSH ou aux hormones sexuelles	Dosage hormonal et challenge par GnRH Analyse des récepteurs (PCR, immunohistochimie...)
Ovaires	Toxicité ovocytaire et atrophie Méiose Nombre de récepteurs à la LH ou à la FSH dans les follicules et les cellules de la granulosa Synthèse et sécrétion de progestérone et d'œstradiol Sensibilité à la lutéolyse	Comptage ovocytaire et évaluation morphologique Inconnu Analyse des récepteurs (PCR, immunohistochimie...) Dosage hormonal Évaluation <i>in vitro</i> du taux d'ovulation
Ovules	Interaction protéique avec le spermatozoïde Zone pellucide altérée	Analyses biochimiques Test de pénétration de la zone pellucide par les spermatozoïdes
Vagin	Exposition des spermatozoïdes à des sécrétions modifiées	Dosage de la molécule d'intérêt dans les sécrétions vaginales Évaluation biochimique (potentiel hydrogène (pH)...) des sécrétions vaginales
Col de l'utérus	Barrière aux spermatozoïdes	Hystérocopie Examen de perméabilité cervicale Tests <i>in vitro</i> de l'interaction glaire cervicale-spermatozoïdes
Utérus	Nombre de récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone Production de prostaglandines Exposition des spermatozoïdes à des sécrétions modifiées Survie spermatique et transport	Analyse des récepteurs (PCR, immunohistochimie...) Dosage des prostaglandines Dosage de la molécule d'intérêt dans les sécrétions vaginales & Évaluation biochimique (pH...) des sécrétions vaginales Recover and count test
Oviducte	Mouvement frimbria Fonction et morphologie ciliaire Survie spermatique et transport Exposition des spermatozoïdes à des sécrétions modifiées	Inconnu Évaluation morphologique Recover and count test Dosage de la molécule d'intérêt dans les sécrétions vaginales & Évaluation biochimique (pH...) des sécrétions vaginales

D'une manière générale, ces atteintes peuvent donc se traduire par une :

- Altération de la balance hormonale
- Altération du cycle sexuel
- Altération de l'attirance sexuel ou du comportement sexuel
- Altération des gamètes femelles en nombre ou en qualité
- Altération de la protection ou du transport des spermatozoïdes mâles
- Altération des interactions entre les gamètes mâles et femelles

Il convient de noter qu'une atteinte de la fonction reproductive en cours de développement n'aura pas les mêmes conséquences. Comme la chronologie de l'établissement de la fonction reproductive est très variable selon les espèces, on s'intéressera ici, aux atteintes de la fonction reproductrice des femelles considérées comme matures sexuellement (Laffan et al., 2018). Les atteintes de l'établissement de la fonction reproductive concernent davantage les périodes pré et néo-natales.

2. Comparaison entre espèces

Le tableau 2 montre les différences relatives à la fonction reproductrice femelle entre les principales espèces utilisées dans les études de reprotoxicité et citées dans ce manuscrit.

Tableau 2 - Comparaison des données reproductives femelles en fonction des espèces (Amann, 1982 ; Laffan et al., 2018)

Données mesurées	Souris	Rat	Lapin	Chien	Singe (Rhesus)	Homme
Durée du cycle	4 j	4-5 j	16 j	4 – 8 mois	28 j	28 j
Durée de l'œstrus	10 – 12 h	13 – 15 h	16 j	7 – 9 j	4 – 6 j	
Nombre d'ovocytes ovulés	10 - 12	12 - 14	8 - 10	6 - 12	1	1
Taille d'une portée	8 - 10	10 – 12	7 – 9	4 – 10	1	1
Atteinte de la maturité sexuelle*		65 j	4 – 5 mois	12 – 24 mois	3 – 5 ans**	16 – 19 ans
Première ovulation		25 – 46 j		6 – 14 mois	2- 4 ans**	6 mois après ménarche

*L'atteinte de la maturité sexuelle signifie ici avoir des cycles reproductifs réguliers ou la possibilité de procréer

** Données obtenues chez les Singes du Nouveau Monde

3. Les antibiotiques

Les traitements antibiotiques sont des traitements très fréquents et souvent non reportables dans l'espèce canine. De ce fait, leur emploi peut survenir au moment de conception initialement prévu des femelles reproductrices et potentiellement impacter leur capacité à procréer.

A. Les pénicillines et céphalosporines

- **Ampicilline**

L'**ampicilline** (Tableau 11) est un antibiotique peu utilisé chez les carnivores domestiques. Peu de données sont disponibles sur la capacité de cet antibiotique à altérer les capacités reproductrices femelles.

Aucun dossier EPARS n'est disponible en libre accès sur le site de l'EMA pour cette molécule (EMA, 2015a)

Dans l'étude contrôlée de Berepubo (1993), des lapines ont été divisées en 5 groupes de 6 individus pour étudier l'impact de la combinaison d'oraboline et d'ampicilline sur leur taux de croissance et leur cycle œstral. Les groupes ont reçu les doses suivantes respectivement (oraboline : ampicilline) : 100 mg/kg : 20 mg/kg, 50 mg/kg : 10 mg/kg, 25 mg/kg : 5 mg/kg et 12,5 mg/kg : 2,5 mg/kg, administrées par le biais de l'alimentation. Une amélioration significative du gain de poids corporel a été observée chez les lapins nourris avec les régimes supplémentés, à l'exception de ceux ayant reçu la plus forte dose d'oraboline. L'indice de consommation était significativement plus élevé dans les groupes traités que dans le groupe témoin. La fréquence et l'intensité moyennes de l'œstrus ainsi que la durée moyenne du cycle œstral ont également été améliorées de manière significative chez les lapines ayant reçu les régimes supplémentés en oraboline et ampicilline. Il a été conclu que l'ajout de l'association contenant de l'oraboline et de l'ampicilline améliorerait les performances reproductives. En l'absence de témoins négatifs traités sans anabolisant ou sans ampicilline, il est impossible de séparer les effets des deux molécules et de conclure sur l'impact de l'ampicilline à partir de ces résultats (Berepubo, 1993).

Aucun autre article concernant la sécurité d'emploi pour la fonction reproductrice femelle de l'ampicilline n'a été trouvé.

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible pour l'ampicilline sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, aucune donnée n'est disponible concernant la sécurité d'emploi de la molécule vis-à-vis de la reproduction chez les femelles.

- **Amoxicilline**

L'**amoxicilline** (Tableau 12) est l'un des antibiotiques le plus utilisé en médecine vétérinaire et notamment chez les carnivores domestiques. Des données sont disponibles concernant l'impact d'un traitement à base d'amoxicilline sur la fertilité, le cycle œstral et l'attractivité des femelles. Ces données ont été collectées chez la souris, le rat et la chienne.

Aucun dossier EPARS n'est disponible en libre accès sur le site de l'EMA pour les spécialités, contenant de l'amoxicilline, destinées à l'espèce canine (EMA, 2015a).

L'impact d'un traitement à base d'amoxicilline sur le cycle œstral a été étudié chez la souris par l'équipe de Silva et al. (2020). Les résultats de la métagénomique ont montré que l'amoxicilline induisait une dysbiose intestinale qui se caractérisait par une augmentation du phylum des protéobactéries avec une abondance relativement élevée des genres *Klebsiella*, *Helicobacter* et *Morganella* par rapport au groupe témoin. Par cytologie vaginale, il a été observé chez les souris dysbiotiques, une altération du cycle œstral plus marquée pendant les 5 derniers jours du traitement (jour 10 à 15). Chez les souris dysbiotiques, traitées à l'amoxicilline, au dernier jour du traitement, le nombre de cellules de la cytologie vaginale était moindre que dans le groupe témoin. De manière surprenante, bien que ce groupe présentait un nombre inférieur de cellules totales, il présentait un nombre relatif plus élevé de leucocytes dans l'analyse du frottis vaginal. L'acide ribonucléique (ARN) total du caecum et des ovaires ont été extraits afin d'analyser l'expression différentielle du gène pro-inflammatoire IL-1 β ou du gène anti-inflammatoire IL-10. La PCR quantitative a mis en lumière la hausse de l'expression d'IL-1 β dans le caecum et dans les ovaires, même sans changement du microbiome de cet organe. D'autre part, l'expression d'IL-10 était réduite dans les deux organes testés chez les souris dysbiotiques. Ces résultats indiquaient que la dysbiose induite par le traitement à l'amoxicilline a pu influencer le statut pro-inflammatoire de l'ovaire. A l'analyse histologique, dans le groupe traité, moins d'inclusions lipidiques cytoplasmiques, liées à la sécrétion des hormones stéroïdiennes, étaient visibles dans les cellules stromales. De plus, les ovocytes étaient de plus petite taille dans le groupe traité à l'amoxicilline tandis que leur zone pellucide était épaissie (Silva et al., 2020).

Chez le rat, dans l'étude de BP Standard (2019), des doses quotidiennes de 200 ou 500 mg/kg d'amoxicilline ont été administrées par voie orale pendant 63 jours chez les rats mâles et 14 jours avant l'accouplement chez les femelles. Puis, le traitement a été poursuivi pendant le reste de l'étude. La séquence d'accouplement était semblable dans tous les groupes bien que le nombre total d'animaux tentant de s'accoupler était légèrement inférieur dans le groupe traité à la plus forte dose par rapport aux témoins. Le taux de gestation pour les rats traités à la dose de 500 mg/kg était légèrement inférieur à celui des témoins. Ce n'était pas le cas pour le groupe traité à la dose de 200 mg/kg. La durée de gestation n'a par contre pas été impactée par le traitement. Le nombre de pertes pré et post-implantation étaient semblables dans tous les groupes (BP Standard, 2019). Ainsi, à la dose de 500 mg/kg, de légers effets reprotoxiques ont été remarqués bien qu'il soit impossible de distinguer les effets sur la reproduction mâle des effets sur la reproduction femelle.

Enfin, l'effet des antibiotiques et de la voie d'administration (intramusculaire ou intravaginale), administrés pendant l'œstrus, sur l'attractivité des chiennes pendant l'accouplement a été étudié par Dzięcioł et al. (2013). Huit chiennes ont été réparties en trois groupes : le premier ne recevant aucun traitement antibiotique, le second recevant du SYNULOX® par voie intramusculaire et le dernier le recevant par voie intravaginale. Les mêmes chiennes ont été utilisées dans différents groupes en fonction du cycle étudié. Après confirmation de la sensibilité de la flore vaginale à l'antibiotique, le traitement a été administré à la dose de 12,5 mg/kg une fois par jour pendant 7 jours et a été terminé au moins 2 jours avant l'accouplement. Un suivi de progestérone a été réalisé pour déterminer le moment optimal pour l'accouplement. Les comportements sexuels typiques observés comme le reniflement de la région vaginale et anale, l'immobilisation temporelle (plus de 5 secondes), le léchage de la vulve et les tentatives d'accouplement ont été notés pendant 5 minutes. Les mâles ont tenté de s'accoupler avec presque toutes les chiennes du premier groupe. Les chiens ont reniflé les femelles traitées avec des antibiotiques mais il n'y a eu aucune tentative d'accouplement. Les chiennes traitées aux antibiotiques peu importe la voie d'administration étaient moins attirantes pour

les mâles au moment de l'œstrus. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux voies d'administration des antibiotiques. De plus, la réponse des mâles à des écouvillons stériles, des écouvillons prélevés sur des chiennes en chaleurs ou des écouvillons prélevés sur des chiennes en œstrus traitées avec un antibiotique a été étudiée. Un intérêt réduit pour les échantillons obtenus à partir des chiennes traitées avec l'antibiotique pendant leur chaleur a été noté par rapport aux écouvillons des femelles en chaleur non traitées. D'autres expériences menées en parallèle ont permis de conclure que l'odeur du solvant de l'antibiotique induit chez les mâles une sorte de « confusion » exprimée par un comportement de reniflement plus intensif parfois mêlé localisé sur d'autres régions. Dans cette étude, un écouvillon imbibé d'antibiotique et stérile induisait le même comportement de reniflement. Le vagin d'une chienne n'est pas stérile pendant tout le cycle de reproduction, mais pendant le proœstrus et l'œstrus, le nombre de bactéries augmente de manière significative. La microflore vaginale présente à cette période chez toutes les chiennes est très similaire. Une réduction de la quantité de bactéries dans le vagin est observée au moment de la transition de l'œstrus au dioœstrus, ce qui est corrélé avec la réduction abrupte de l'attractivité des chiennes pour les chiens. La réduction significative de l'attractivité des femelles avec une flore vaginale réduite dans la première expérience suggérerait l'importance de la présence de la flore bactérienne pour la création des signaux chimiques émis dans l'environnement par les chiennes pendant l'œstrus. Une analyse complexe, utilisant les techniques de chromatographie en phase gazeuse et de spectrométrie de masse, des signaux chimiques émis par la femelle en œstrus avant et après le traitement, pourrait fournir des informations supplémentaires importantes. Il a été conclu que le traitement antibiotique pendant l'œstrus réduisait l'attractivité des chiennes pour les mâles (Dzięcioł *et al.*, 2013).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible au 29/09/22, concernant l'amoxicilline (EMA, 2022).

En conclusion, chez des souris, l'amoxicilline pourrait altérer la morphologie ovarienne et perturber le cycle œstral par l'induction d'un état pro-inflammatoire suite à une dysbiose intestinale. Chez le rat, elle serait suspectée d'affecter le taux de gestation à forte dose bien que l'étude ne permette pas de conclure si cet effet fait suite au traitement des mâles ou des femelles. Chez la chienne, la molécule réduirait l'intérêt des mâles et les chances de saillie. Des effets seraient donc suspectés chez la chienne vis-à-vis des performances de reproduction femelle.

- ***Benzylpénicillines***

La sécurité d'emploi des **benzylpénicillines** (Tableau 13) vis-à-vis des capacités reproductrices femelles a été évaluée chez la dinde et la souris.

Les dossiers EPARS des spécialités à destination du chien contenant des benzylpénicillines ne sont pas disponibles sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Chez la dinde, 4 traitements avec trois combinaisons différentes d'antibiotiques ont été utilisés pour étudier l'effet de l'injection d'antibiotiques par voie sous-cutanée sur la production d'œufs, le pourcentage de fertilité, le pourcentage d'éclosion des œufs fertiles, le pourcentage d'éclosion total et le changement de poids corporel sur 15 périodes d'une semaine. Les 160 femelles ont été réparties au hasard dans différents groupes dont l'un servant de contrôle et un autre recevant de la pénicilline G et de la streptomycine. Le pourcentage de fertilité a été déterminé en identifiant les œufs fécondés après vingt-quatre jours d'incubation et en cassant tous les œufs qui n'ont pas

été identifiés comme fécondés afin de d'assurer de l'absence de fécondation. Les femelles témoins ont montré un taux de production d'œufs inférieur à celui des autres traitements. Les oiseaux recevant des injections de pénicilline et de streptomycine ont présenté la production d'œufs la plus élevée de tous les groupes. Les différences entre les traitements, cependant, n'étaient pas significatives. L'administration d'antibiotiques n'a pas modifié de manière significative la fertilité, le pourcentage d'éclosion des œufs fécondés et le poids corporel des femelles (Yu *et al.*, 1972).

Fakhrildin et Ibrahim (2012) ont évalué l'impact de la pénicilline G administrée à la dose de 2,3 ou 4 mg/kg pendant 16 jours par voie intra-musculaire deux fois par jour sur 40 souris femelles adultes vis-à-vis de leurs capacités reproductrices. L'épaisseur de l'endomètre, la hauteur des cellules épithéliales, le nombre et le diamètre des glandes utérines étaient réduits après traitement à la dose moyenne de pénicilline G (3 mg/kg). Aucune diminution évidente de ces paramètres n'a été visible aux autres doses. Or, l'endomètre est le site d'implantation de l'embryon et sa préparation à la réception de l'embryon dépend des œstrogènes et de la progestérone. L'équilibre hormonal est primordial pour les changements cycliques de l'endomètre. Un aspect majeur de l'action des œstrogènes sur l'utérus est son influence sur les processus prolifératifs. Un autre résultat important de l'action particulièrement chronique des œstrogènes sur l'utérus est l'altération morphologique qui inclut le changement des types d'épithéliums luminaux et glandulaires, le nombre et la forme des glandes, le rapport glandulaire/stromal et la morphologie des cellules épithéliales. Les modifications observées dans cette étude pourraient donc être attribuées à la diminution des niveaux de ces hormones sexuelles ovariennes (Fakhrildin et Ibrahim, 2012).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible au 29/09/22, concernant les benzylpénicillines (EMA, 2022).

En conclusion, la pénicilline G ne semblerait pas impacter les capacités reproductrices des dindes mais pourrait induire des modifications histologiques utérines sans que l'impact sur la fonction reproductrice ne soit élucidé.

B. Les aminosides

• *Gentamicine*

La **gentamicine** (Tableau 14) est un antibiotique d'action rapide. Sa sécurité d'emploi vis-à-vis des capacités reproductrices femelles a été évaluée chez des rongeurs, des bovins et des juments.

Seul le dossier EPARS de l'Easotic® est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a). Dans ce dossier EPARS, l'évaluation de la toxicité de la gentamicine pour la reproduction a fait l'objet d'une documentation bibliographique. Aucun signe de toxicité pour la reproduction n'a été observé chez les rats après administration par voie intramusculaire à des doses allant jusqu'à 15 mg/kg (EMA, 2008a).

Chez la vache, l'une des causes possibles d'une baisse de la fertilité est la présence d'une endométrite qui peut conduire à de la résorption embryonnaire, de l'échec de fécondation ou de la mortalité embryonnaire précoce. Dans l'étude de Daniels *et al.* (1976), une perfusion intra-utérine de 200 mg de sulfate de gentamicine réalisée 10 minutes après la saillie a réduit la fertilité d'environ 8%. Bien que ce changement soit non significatif, il faut en conclure que ce traitement n'a pas amélioré la fertilité. Il convient de faire remarquer que dans cette étude, l'effet du véhicule sur les spermatozoïdes était inconnu puisque les vaches témoins n'avaient pas été perfusées avec le

véhicule. Bien que cela n'était pas significatif, la fertilité lors de la deuxième saillie était supérieure d'environ 7 % dans le groupe traité par rapport aux premiers résultats. Puisque l'on s'attendait à une fertilité plus élevée lors de la deuxième saillie en raison d'une fertilité plus faible après la première saillie, il serait hasardeux de suggérer un éventuel effet bénéfique du traitement (Daniels *et al.*, 1976). Aucun effet positif vis-à-vis de l'amélioration de la fertilité n'a été mis en évidence suite à une perfusion intra-utérine de gentamicine.

Au contraire, chez des juments, après deux lavages utérins à la gentamicine sur deux jours consécutifs, la microscopie électronique à balayage sur des biopsies d'endomètre obtenues tous les 3 jours a permis de mettre en évidence des modifications de l'endomètre suite au traitement. L'épithélium endométrial des juments perfusées à la gentamicine présentait davantage de perforations cellulaires que celui des juments perfusées avec la solution saline. L'épithélium des juments infusées à la gentamicine avait des microvillosités moins nombreuses, plus courtes voire de forme anormale avec, par exemple, des cils tombants. En comparaison avec l'épithélium des animaux du groupe témoin, un nombre considérable de cellules endométriales avaient perdu leurs microvillosités, par rapport aux juments infusées au sérum physiologique. Au contraire de l'étude précédente, la gentamicine apparaissait directement toxique sur l'endomètre dans cette étude (Bagdon *et al.*, 1959).

Toutefois, aucune information n'était disponible quant aux conséquences de ce traitement sur la fertilité future des vaches ou des juments.

Concernant la gentamicine, les données de l'Eudravigilance rapportent 776 cas de pharmacovigilance dans l'espèce canine dont seulement sept sont en rapport avec le système reproductif. Trois cas concernent l'appareil reproducteur femelle hors gestation : 2 cas de vulvovaginite, 1 cas de métrite (EMA, 2022).

En conclusion, des données chez la jument rapportaient un effet toxique direct de la gentamicine en application locale sur l'endomètre mais aucune information n'était disponible quant à l'impact d'un traitement parentéral ou entéral à base de gentamicine. Chez les rongeurs, aucune reprotoxicité n'a été mise en évidence par un traitement parentéral à la gentamicine.

- **Framycétine**

Peu de données concernant la sécurité reproductive de la **framycétine** (Tableau 15) chez les femelles sont disponibles.

Aucun dossier EPARS n'est disponible en libre accès sur le site de l'ANSES pour les spécialités vétérinaires, contenant cette molécule, destinées à l'espèce canine (EMA, 2015a).

Chez des brebis, Serrano *et al.* (2020) ont étudié l'importance du microbiome vaginal dans le succès de l'insémination artificielle afin de déterminer l'utilité de la framycétine en prévision d'une insémination artificielle. Les différences d'abondance du microbiote entre les brebis gestantes et non gestantes et entre les brebis portant des dispositifs intravaginaux libérant de la progestérone (PRID Delta®) avec ou sans antibiotique ont été évaluées. Le traitement antibiotique appliqué avec le PRID Delta® n'a modifié que l'abondance du genre *Streptobacillus*. Or, une espèce de ce genre, *Streptobacillus notomytis*, était 19 fois plus abondante chez les brebis non gestantes que chez les brebis gestantes. Ces résultats ont montré que la framycétine était assez efficace pour éliminer un genre bactérien associé à un certain degré d'échec à la reproduction. L'antibiotique utilisé avec les

PRID® n'a pas eu d'effet sur la croissance des autres microorganismes détectés dans les échantillons vaginaux des brebis. Les genres *Mageebacillus*, *Histophilus*, *Actinobacillus* et *Sneathia* étaient également significativement moins abondants chez les brebis gestantes. En outre, ces genres étaient plus abondants dans deux fermes où le taux d'échec à l'insémination artificielle était plus élevé (Serrano *et al.*, 2020).

Malgré le peu de données disponibles sur la framycétine, il convient de noter que l'absorption par voie orale des aminosides est quasi nulle et que les aminosides passent difficilement les membranes biologiques. La framycétine n'a pas été absorbée lorsqu'elle a été administrée par voie topique et peu absorbée après administration oculaire (ANSES, 2021). Lors d'administration oculaire, le passage systémique était moindre à partir d'une forme pommade qu'à partir d'une forme collyre (VIDAL France, 2019).

Concernant la framycétine, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, la framycétine pourrait aider à la réduction de l'abondance d'une population bactérienne associée à un échec de conception. Aucune autre information sur l'impact de la framycétine sur la fonction reproductrice femelle n'est disponible.

- ***Spectinomycine***

La sécurité d'emploi de la **spectinomycine** (Tableau 16) vis-à-vis des capacités reproductrices femelles n'a pas été évaluée.

Aucun dossier EPARS n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Aucune autre donnée n'a été recensée.

Concernant la spectinomycine, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, aucune donnée n'est disponible sur la sécurité d'emploi de la spectinomycine par rapport aux performances reproductrices femelles.

- ***Néomycine***

Peu de données sont disponibles concernant la sécurité d'emploi par rapport aux performances reproductrices femelles de la **néomycine** (Tableau 17).

Les dossiers EPARS des spécialités contenant de la néomycine à destination de l'espèce canine ne sont pas disponibles sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Les seules données disponibles ont été obtenues chez la dinde par Touchburn et Nestor en 1971. Des dindes ont été divisées en trois groupes de traitement (contrôle, 440 mg/kg de néomycine-terramycine, 110 mg/kg de néomycine-terramycine) puis accouplées avec des mâles du même groupe de traitement. Ni le nombre moyen de jours avant la production du premier œuf, ni la production moyenne d'œufs, ni le poids moyen des œufs n'ont été affectés par le traitement mis en place. En revanche, l'administration continue d'un supplément de Néomycine-Terramycine au niveau fournissant 110 mg par kg d'aliment a entraîné une baisse significative de la fertilité. En effet, malgré l'absence d'impact sur l'éclosabilité des œufs, moins d'œufs ont été fécondés. Du fait du schéma de l'étude, il n'a pas été possible de distinguer l'effet du traitement sur la fertilité des mâles

et celui sur la fertilité des femelles ni l'effet des antibiotiques séparément (Touchburn et Nestor, 1971).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible pour cette molécule sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, la néomycine serait responsable d'une réduction du taux de fécondation des œufs chez des dindes bien qu'il n'était pas possible de distinguer l'effet du traitement sur la fertilité des mâles de celui sur la fertilité des femelles ni de l'effet des deux antibiotiques utilisés conjointement dans l'étude.

- ***Dihydrostreptomycine***

Aucun article concernant la sécurité d'emploi pour la fonction reproductrice femelle de la **dihydrostreptomycine** (Tableau 18) n'a été recensé.

Aucun dossier EPARS n'est disponible pour les spécialités contenant de la dihydrostreptomycine et étant à destination de l'espèce canine (EMA, 2015a).

Toutefois quelques données *in vitro* et *in vivo* concernant la sécurité d'emploi pour la fonction reproductrice femelle de la streptomycine, molécule apparentée, ont été trouvées.

La reprotoxicité de la streptomycine, l'un des antibiotiques les plus utilisés dans les milieux de culture cellulaire, a été évaluée *in vitro* dans l'étude de Lemeire et al. (2007). Sa toxicité pour la reproduction a été évaluée avec différents tests : le follicle bio-assay (FBA), un système multiparamétrique de culture folliculaire qui imite la fonction ovarienne et la fécondation *in vitro* (FIV) des ovocytes exposés afin de déterminer la qualité des gamètes par leur fécondabilité. Le FBA a révélé une diminution concentration-dépendante de la maturation nucléaire des ovocytes lors d'une exposition à la streptomycine dès la dose de 50 µg/ml. Les ovocytes bloqués en métaphase I (MI) présentait un fuseau méiotique de forme aberrante. Les ovocytes exposés à la streptomycine dès la dose de 50 µg/ml ont présenté un taux de fécondation plus faible (23%) que les témoins (74%). En conclusion, les ovocytes étaient vulnérables à l'exposition à la streptomycine (Lemeire et al., 2007).

Ces observations ne sont pas confirmées *in vivo* lorsque, dans l'étude d'Uram et al. (1955), des groupes de 10 rats mâles et de 30 rats femelles ont chacun reçu l'un des trois régimes suivants : un régime de base, un régime de base avec 0,04 % de terramycine ou un régime de base avec 0,04 % de streptomycine. Les animaux ont été accouplés à l'âge de 4 mois et à nouveau un mois après le sevrage de leurs petits, ils n'ont pas présenté de différences significatives relatives à leur capacité de reproduction (aptitude à concevoir, nombre de jeunes par portée, poids à la naissance, nombre de jeunes survivant jusqu'au 3^e jour après la naissance, le nombre d'animaux ayant mis bas au moins un jeune vivant) en fonction du régime alimentaire reçu. Seul le pourcentage de mères accouplées qui ont produit au moins un jeune vivant a chuté de 97 %, 93 % et 93 % pour le groupe traité à la terramycine, la streptomycine et le groupe contrôle, à 77 %, 47 % et 57 %, respectivement, pour la deuxième période de reproduction, la différence de réussite étant significative pour les deux groupes traités avec un antibiotique. A trois jours post-partum, le pourcentage de portées avec un ou plusieurs jeunes viables était réduit dans le groupe streptomycine à 43%. Dans cette étude, ce ne sont pas des effets sur la fécondation qui ont été mis en évidence mais des effets à distance du traitement sur la qualité et la viabilité des embryons (Uram *et al.*, 1955).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible concernant la dihydrostreptomycine sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, aucune donnée n'est disponible concernant la sécurité d'emploi de la dihydrostreptomycine vis-à-vis de la fonction reproductrice femelle mais les quelques données disponibles sur la streptomycine, molécule apparentée, laisseraient supposer un effet sur le taux de fécondation, la qualité et la viabilité des embryons.

C. Les macrolides

• *Spiramycine*

La sécurité d'emploi de la spiramycine (Tableau 19) pour la reproduction femelle n'a pas été évaluée.

Aucun dossier EPARS des spécialités contenant de la spiramycine et étant à destination de l'espèce canine n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Aucun article concernant la sécurité d'emploi pour la fonction reproductrice femelle de la spiramycine n'a été trouvé. Toutefois, des effets sont à redouter étant donné que la molécule se concentre dans les organes reproducteurs. Dans l'étude de Cester et al. (1990), après administration intra-veineuse de spiramycine à la posologie de 20 mg/kg à 5 brebis adultes, des échantillons de plasma et de sécrétions génitales ont été prélevés à intervalles prédéterminés en commençant avant l'administration et jusqu'à cinq jours après l'administration. Le pic de concentration de spiramycine dans les sécrétions génitales a été obtenu en moins d'une heure en moyenne. Le temps de séjour moyen était significativement plus long dans le mucus génital que dans le plasma et enfin le rapport moyen concentration dans le mucus/concentration dans le plasma était de 7,87 en moyenne. Ces données montrent qu'après administration, la spiramycine se retrouvait rapidement dans les sécrétions du tractus génital des brebis et à des concentrations suffisamment élevées et persistantes pour suggérer son utilisation dans le traitement des infections utérines du post-partum (Cester et al., 1990).

Concernant la spiramycine, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, aucune donnée n'est disponible concernant la sécurité d'emploi de la spiramycine vis-à-vis des performances reproductrices femelles.

D. Les sulfamides

• *Sulfaguanidine*

Peu de données sont disponibles concernant la sécurité d'emploi de la **sulfaguanidine** (Tableau 20) pour les chiennes reproductrices.

Les dossiers EPARS des spécialités contenant de la sulfaguanidine et étant à destination de l'espèce canine ne sont pas disponibles sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

L'innocuité de la sulfaguanidine vis-à-vis de la fonction reproductrice femelle et de la gestation a été étudiée chez la rate. Dans l'étude d'Ershoff et McWilliams (1943), des rates ont reçu une alimentation complétée en sulfaguanidine puis, les animaux ont été pesés tous les cinq jours et des frottis vaginaux ont été réalisés quotidiennement. À l'âge de 100 jours environ, les

femelles ont été accouplées à des mâles dont la fertilité était prouvée, et la gestation a été datée par la découverte de spermatozoïdes dans le tractus vaginal après frottis. La croissance des animaux recevant les régimes contenant de la sulfaguanidine n'était pas inférieure à celle observée dans des régimes similaires sans ce médicament. Les cycles reproductifs ont été réguliers tout au long de l'étude, et la gestation et la parturition ont présenté un déroulement normal. Des jeunes de poids normal étaient nés dans tous les groupes. La taille moyenne des portées était de 7 à 9, et à une exception près, tous étaient nés vivants. Dans les conditions de cette expérience, l'incorporation de sulfaguanidine à la dose de 0,5 % dans des rations n'était pas incompatible avec le maintien des performances reproductives. L'addition d'inositol à une ration contenant de la sulfaguanidine a entraîné une réduction marquée de la fertilité (Ershoff et McWilliams, 1943).

Ces observations ne sont pas complètement confirmées par l'étude suivante réalisée en 1952 par Rogers. Dans cette étude, 25 rates, non traitées auparavant, ont reçu un régime alimentaire enrichi à 2% en sulfaguanidine. Après 30 jours, deux animaux ne présentaient plus de cycles œstraux normaux et ont été éliminés. Les 23 femelles restantes ont été accouplées avec des mâles ayant été traités à la même dose pendant la même durée. L'examen vaginal a montré que deux couples n'avaient pas copulé pendant les 37 jours où ils étaient restés ensemble. Deux femelles ayant copulé n'ont pas été gestantes par la suite. Six des femelles gestantes n'étaient pas arrivées à terme. Les 19 rates gestantes ont donné naissance à un total de 61 petits, soit une moyenne de 3,2 petits par portée. Seuls 3 des 19 animaux ont eu des portées de plus de 4 individus. Les 40 femelles témoins, qui sont toutes arrivées à terme, ont produit 396 petits, soit une moyenne de 9,9 individus par portée. Cette étude a montré une réduction marquée du nombre de naissances chez les rats nourris à la sulfaguanidine pendant 30 jours avant la conception mais n'a pas permis d'indiquer si cela faisait suite à des avortements ou à une réduction de l'implantation ou de la fécondation. Afin de déterminer l'origine de la réduction de la taille des portées, huit paires d'animaux nourries à la sulfaguanidine pendant 30 jours avant d'être accouplés et 10 paires de rats de deuxième génération nourries à la sulfaguanidine de façon continue depuis leur conception ont été utilisées. Au total, 65 sites d'implantation ont été observés sur les 18 femelles au 7^e jour de gestation. Cette moyenne de 3,6 par rat était comparable aux 3,2 obtenus dans l'expérience rapportée ci-dessus. Cinquante-huit jeunes, soit une moyenne de 3,2 par rat, étaient nés. Finalement, le traitement à base de sulfaguanidine chez les mâles et les femelles via le régime alimentaire pendant 30 jours a été à l'origine d'une réduction du nombre de sites d'implantation soit d'une baisse de la fertilité (Rogers, 1952).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible concernant la sulfaguanidine sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, aucun effet n'a été rapporté chez des rats après une administration via un régime à 0,5% mais une réduction importante de l'implantation et de ce fait, de la taille des portées a été mise en évidence lorsque le régime alimentaire était complété à 2% en sulfaguanidine. Toutefois, les deux expériences citées ne permettaient pas de séparer les effets liés à l'atteinte de la fonction reproductrice mâle ou les effets liés à l'atteinte de la reproduction femelle. De plus, ces études ne permettaient pas non plus de savoir si c'est l'étape pré-fécondation (fertilité mâle ou femelle) qui était impactée ou l'implantation en elle-même (gestation).

- **Sulfadiméthoxine**

La **sulfadiméthoxine** (Tableau 21) est souvent utilisée en tant que coccidiostatique chez les volailles où les conséquences sur la fonction reproductrice impactent directement les résultats économiques.

Ro 5-0013® est un coccidiostatique et antibactérien à large spectre efficace à 0,02 % dans la ration. Il s'agit d'un mélange de sulfadiméthoxine (0,0125 %) et d'un potentialisateur (0,0075 %) qui est bien toléré par les poulets. Dans l'étude de Marusich et al. (1969), l'alimentation continue de Ro 5-0013® à 0,08 % soit 4 fois la dose recommandée par le fabricant pendant 20 semaines n'a pas affecté la production ultérieure d'œufs, la fertilité, l'éclosabilité et la qualité des œufs produits (Marusich et al., 1969).

Deux ans plus tard, la même équipe a étudié la sécurité reproductive de l'utilisation de l'association sulfaméthoxine-ormétoprime (Rofenaid®) à 5 fois la dose recommandée par le fabricant. Des mâles, séparés des femelles, ont également été divisés en deux groupes de 4 individus : le premier étant traité à la même dose que les femelles et le second constituant un groupe témoin. Les poules ont été inséminées artificiellement toutes les semaines avec un pool de sperme collecté toutes les semaines auprès des 4 mâles maintenus dans la même ration qu'elles. Le traitement a été poursuivi pendant 21, 26, 27 et 30 jours. Les résultats ont montré que ce traitement pendant 21 à 30 jours, n'avait pas d'impact sur les performances reproductrices comme la production d'œuf, la fertilité, le taux d'éclosion et les performances de croissance des oisillons (Marusich *et al.*, 1971). Ces résultats ont montré une absence d'impact du traitement sur la fonction reproductrice mâle et femelle.

Enfin, chez le rat, dans l'étude de Bagdon et al. (1959), la sulfaméthoxine administrée à la dose de 50 mg/kg en continu pendant 34 semaines n'a eu aucun effet reprotoxique. En effet, en l'absence de toxicité systémique, après 11 semaines de traitement, les rats ont été appariés et accouplés pour obtenir une première génération. Ces données ont fourni des informations concernant l'influence de la sulfadiméthoxine sur la fertilité, la grossesse, la lactation et la croissance du nouveau-né. L'absence de malformation congénitale, de résorption fœtale ou d'autres anomalies indiquait que l'administration chronique de ce médicament n'exerçait pas d'effets délétères sur le processus de reproduction (Bagdon et al., 1959).

Le dossier EPARS du Sulfalon® n'est pas disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Concernant la sulfadiméthoxine, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, aucune donnée reprotoxique n'a été relevée chez la volaille et le rat après traitement à la sulfaméthoxine.

- **Sulfadiazine**

Aucun article concernant la sécurité d'emploi pour la fonction reproductrice femelle de la **sulfadiazine** (Tableau 22) n'a été trouvé.

Le dossier EPARS du Diatrim® n'est pas disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Concernant la sulfadiazine, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, aucune donnée n'est disponible concernant la sulfadiazine et sa sécurité d'emploi vis-à-vis des performances reproductrices femelles.

- **Sulfaméthoxyypyridazine**

Aucun article concernant la sécurité d'emploi pour la fonction reproductrice femelle de la **sulfaméthoxyypyridazine** (Tableau 23) n'est disponible.

Le dossier EPARS du Septotryl® n'est pas disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Concernant la sulfaméthoxyypyridazine, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, aucune donnée n'est disponible concernant la sulfaméthoxyypyridazine et sa sécurité d'emploi vis-à-vis des performances reproductrices femelles.

- **Sulfadimidine ou sulfaméthazine**

Quelques données concernant la **sulfadimidine** (Tableau 24) et sa sécurité d'emploi chez les femelles reproductrices ont été trouvées chez la souris.

Le dossier EPARS de l'Amphoprim® n'est pas disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

L'impact de la sulfaméthazine ou sulfadimidine sur la fonction reproductrice des femelles a été étudié chez la souris. Des groupes de 20 femelles ou mâles ont reçu respectivement 0, 313, 625 ou 1 250 mg/kg/j dès 7 jours avant l'accouplement jusqu'à la fin des 98 jours de cohabitation avec le mâle. L'exposition de souris mâles et femelles à 1 250 mg/kg de sulfaméthazine pendant 126 jours a entraîné une diminution significative du nombre moyen de petits vivants par portée et du nombre de portées produites. De plus, le pourcentage de petits nés vivants lorsque les animaux traités à la plus forte dose ont été accouplés a montré une diminution non significative par rapport aux femelles témoins. Les effets sur la fertilité ont été rapides à apparaître (1 à 4 semaines) et de nature cumulative. Le poids corporel des mâles et des femelles traités a légèrement diminué entre la 3^e semaine et la fin de l'étude, ce qui témoignait de la légère toxicité systémique du traitement à ce dosage. L'exposition des souris à de plus faibles doses pendant la phase de reproduction n'a eu aucun effet sur la fertilité ou les performances de reproduction.

A l'issue de cette phase d'étude, des accouplements croisés ont été réalisés afin de déterminer l'impact de la molécule sur la fonction reproductrice et de distinguer les effets exercés sur les mâles de ceux exercés sur les femelles. Cette partie de l'étude a montré que la fertilité était affectée chez les animaux de chaque sexe. En effet, le nombre moyen de petits vivants par portée était significativement diminué sans lien avec le sexe des individus traités. Aucun effet histopathologique lié au traitement n'a été observé dans l'hypophyse ou les organes reproducteurs des souris femelles du groupe nourri à la dose de 1 250 mg/kg de sulfaméthazine. (Reel *et al.*, 1992 ; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2001)

Concernant la sulfadimidine, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, dans la seule étude disponible, à la dose de 1 250 mg/kg de sulfadimidine, une altération de la fertilité des rates a été visualisée suite au traitement. Des effets reprotoxiques pourraient être attendus à forte dose bien que des signes toxiques légers étaient également observés dans cette étude.

- **Sulfaméthoxazole**

Des données sont disponibles concernant la sécurité d'emploi du **sulfaméthoxazole** (Tableau 25) pour la fonction reproductrice femelle.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant du sulfaméthoxazole et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Dans l'étude de Rao et al. (1998), l'association sulfaméthoxazole-triméthoprimine a été administrée par voie orale à des souris à la dose de 1 000, 2 000 ou 3 000 mg/kg à différents moments de la reproduction afin d'évaluer l'impact du traitement sur le comportement d'accouplement, la fécondation et l'implantation mais aussi sur l'organogenèse. Le traitement a entraîné une réduction du nombre de portées et de la taille des portées supposant des effets néfastes du traitement sur la fertilité parentale, sur l'implantation ou des effets embryotoxiques. Le comportement d'accouplement n'a pas été impacté par le traitement (Rao *et al.*, 1998).

Concernant le sulfaméthoxazole, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, des effets reprotoxiques seraient suspectés après administration de l'association sulfaméthoxazole-triméthoprimine à des souris à forte dose. Toutefois, au vu du design de l'étude, il est difficile de préciser quelle étape de la reproduction serait impactée par le traitement.

E. Les quinolones et fluoroquinolones

- **Marbofloxacin**

Aucun article concernant la sécurité d'emploi pour la fonction reproductrice femelle de la **marbofloxacin** (Tableau 26) n'a été trouvé.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la marbofloxacin et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Concernant la marbofloxacin, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, aucune donnée n'a pu être fournie concernant la sécurité pour la fonction reproductrice femelle de la marbofloxacin.

- **Enrofloxacin**

La sécurité d'emploi de l'**enrofloxacin** (Tableau 27) pour les femelles reproductrices a été évalué chez le lapin et le singe.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de l'enrofloxacin et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Les premières données ont été déterminées chez le lapin. Dans cette première étude de Gad alla et al. (2007), le traitement, à base d'oxytétracycline ou d'enrofloxacin, a commencé dès le début de gestation et a été administré pendant 8 semaines jusqu'à la fin de la lactation afin d'évaluer les effets du traitement sur certains paramètres physiologiques, ainsi que sur la performance de reproduction des lapines. Trente-six lapines ont reçu une injection sous-cutanée de solution saline ou des injections sous-cutanées de 50 mg/kg d'oxytétracycline ou de 2,5 mg/kg d'enrofloxacin.

Pendant la gestation et la lactation, le taux de progestérone était significativement réduit par le traitement à l'enrofloxacin mais augmenté au moment du sacrifice par rapport aux contrôles. Ces altérations du niveau hormonal pourraient altérer l'implantation, le maintien de la gestation et la parturition. Le niveau d'œstradiol a augmenté de manière significative chez les femelles traitées à l'enrofloxacin après l'accouplement, pendant la gestation et au moment du sacrifice. Le traitement antibiotique a amélioré le taux de conception, le poids de la portée à la naissance et enfin, le pourcentage de viabilité à 21 et 28 jours de vie (Gad Alla et al., 2007).

Enfin, des données sont disponibles chez le singe. Tkachenko et al. (2018) ont réalisé une étude dans le but d'évaluer les effets négatifs du traitement à base d'enrofloxacin (BAYTRIL®) sur l'ovaire et les ovocytes en développement du ouistiti commun. 18 femelles étaient incluses dans l'étude et 11 d'entre elles ont reçu de l'enrofloxacin à la dose de 2,5 mg/j par voie orale pendant 5 jours. Par la suite, l'impact sur la fonction reproductrice femelle a été évaluée après un laps de temps variables selon les individus : 5 semaines après la fin du traitement, entre 7-9 semaines, 15 semaines et 17 semaines. Il convient de noter que la taille des groupes était limitante pour l'analyse statistique. Aucun changement de poids lié au traitement n'a été observé au cours de l'étude.

Sept semaines après la fin du traitement à l'enrofloxacin, le nombre moyen d'ovocytes cultivables était réduit de moitié et la proportion de follicules primordiaux était significativement plus élevée. Une proportion plus élevée de follicules secondaires atresiques a également été mise en évidence, ce qui impliquait que ce stade folliculaire était le plus vulnérable au traitement. Le nombre d'ovocytes récoltés était progressivement restauré jusqu'à être identique à celui des témoins, 17 semaines après la fin du traitement. C'étaient les follicules, ayant initié leur croissance au moment du traitement, qui ont été endommagés avant d'être remplacés par une nouvelle vague folliculaire.

Les taux de maturation *in vitro* des ovocytes cultivables disséqués n'ont pas été affectés et le taux de fécondation n'a été altéré que 7 semaines après le traitement. Le taux d'ovocytes fécondés subissant une première scission a suivi la même évolution que celui du taux de fécondation.

L'observation des fuseaux méiotiques des ovocytes qui n'avaient pas réussi à mûrir et à féconder a révélé qu'ils y étaient anormaux suite à un manque d'alignement chromosomique et à des chromosomes décondensés. Cette observation a notamment été faite dans les ovocytes arrêtés en métaphase I (MI) alors qu'une telle différence n'a pas été observée pour les ovocytes qui avaient atteint la métaphase II (MII) mais n'avaient pas réussi à féconder. Ceci suggérerait que l'enrofloxacin affectait principalement le réarrangement du cytosquelette et de la chromatine pendant l'initiation de la maturation (Tkachenko et al., 2018).

Concernant l'enrofloxacin, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, un effet cytotoxique sur les ovocytes en début de phase de croissance serait suspecté. Ainsi, des effets à court terme ne seraient pas à prévoir mais une altération de la fertilité ultérieure pourrait être observée. Toutefois, dans l'étude concernée, la fertilité était restaurée 17 semaines après la fin du traitement.

- ***Orbifloxacin***

Aucun article concernant la sécurité d'emploi de l'**orbifloxacin** (Tableau 28) pour les femelles reproductrices n'a été trouvé mais des études de reprotoxicité menées chez le rat sont disponibles.

Toutefois, Haines et al. (2001) ont étudié la pharmacocinétique et la distribution de l'orbifloxacin après une administration intragastrique à la dose de 7,5 mg/kg. Alors que la concentration sérique maximale moyenne était atteinte 1,5 heures (h) après l'administration et valait 2,41 µg/ml avant de diminuer à 0,17 µg/ml après 24 h, la concentration endométriale moyenne la plus élevée, quant à elle, était de 0,72 µg/g 1,5 heure après l'administration. La concentration minimale inhibitrice d'orbifloxacin a été déterminée pour 120 pathogènes équin et la concentration minimale nécessaire pour inhiber 90 % des isolats variait de 0,12 à plus de 8,0 µg/mL ce qui limitait le champ d'action de l'orbifloxacin dans l'endomètre (Haines et al., 2001). Ainsi, l'orbifloxacin a atteint l'utérus dans une faible proportion.

Le dossier EPARS du Posatex® est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a). Ce dossier rapporte deux études, menées chez le rat, évaluant la toxicité pour la reproduction de l'orbifloxacin administrée par voie orale. Aucun effet sur la fertilité des femelles n'a été observé (EMA, 2008b)

Concernant l'orbifloxacin, au 05/10/22, 1 121 événements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine dont 3 concernent l'appareil reproducteur et aucun ne concerne la fonction reproductrice femelle (EMA, 2022).

En conclusion, les données disponibles chez le rat ne sont pas en faveur d'une atteinte de la fonction reproductrice par le traitement à base d'orbifloxacin.

- ***Pradofloxacin***

Aucun article concernant la sécurité d'emploi de **la pradofloxacin** (Tableau 29) vis-à-vis des performances reproductrices femelles n'a été trouvé.

Le dossier EPARS du Veraflox® est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a). Une étude sur une génération a été rapportée dans ce dossier. Des doses de 0, 100, 500 et 2 500 ppm ont été administrées à des rats mâles et femelles dans leur alimentation. Aucun effet n'a été observé sur la reproduction et les paramètres des petits jusqu'à une dose de 2 500 ppm (EMA, 2007).

Concernant la pradofloxacin, au 05/10/22, 39 événements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine dont 2 concernent l'appareil reproducteur mais un seul concerne les femelles : 1 cas d'hémorragie vaginale (EMA, 2022).

En conclusion, les données obtenues chez le rat ne sont pas en faveur d'une atteinte de la fonction reproductrice femelle par le traitement à base de pradofloxacin.

F. Les polypeptidiques

- ***Polymyxine B***

La sécurité d'emploi de la **polymyxine** (Tableau 30) pour les femelles reproductrices a été peu évaluée. Quelques données sont disponibles chez le rat.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la polymyxine B et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Il a été signalé que la polymyxine B nuisait à la motilité des spermatozoïdes équin, mais ses effets sur la fertilité des mâles et des femelles étaient inconnus. Aucun effet néfaste sur la fertilité ou les performances générales de reproduction n'a été observé chez des rats ayant reçu par voie

orale des doses de triméthoprimé allant jusqu'à 70 mg/kg/j pour les mâles et 14 mg/kg/j pour les femelles (Whipple, 1995).

Concernant la polymyxine B, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, dans la seule étude disponible, aucun effet secondaire sur la fertilité des femelles n'a été observé chez des rates jusqu'à 14 mg/kg/j.

- **Colistine**

La sécurité d'emploi de la **colistine** (Tableau 31) pour les femelles reproductrices a été évaluée chez le rat.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la colistine et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Dans l'étude de Păunescu et al. (2007), les performances reproductrices des femelles ont été évaluées après administration intra-musculaire de colistine à la posologie de 32,5 mg/kg quotidiennement pendant 5 jours avant l'accouplement. L'indice de fertilité était plus faible chez les femelles traitées (40%) que chez les femelles témoins (60%) sans que cette différence n'ait atteint la significativité. L'analyse des petits mort-nés ou morts peu après la naissance n'a révélé aucune anomalie tératogène majeure (Păunescu *et al.*, 2007) .

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible concernant la colistine sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, la seule étude disponible chez le rat n'a pas fait état d'une atteinte significative de la fonction reproductrice femelle suite au traitement.

G. Les tétracyclines

- **Oxytétracycline**

La sécurité d'emploi de l'**oxytétracycline** (Tableau 32) pour les capacités reproductrices des femelles a été évaluée chez le lapin.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de l'oxytétracycline et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Des données ont été obtenues chez le lapin. Dans cette première étude de Gad alla et al. (2007), le traitement a commencé dès le début de gestation et a été administré pendant 8 semaines jusqu'à la fin de la lactation afin d'évaluer les effets du traitement à base d'oxytétracycline ou d'enrofloxaciné sur certains paramètres physiologiques, ainsi que sur la performance de reproduction des lapines. Trente-six lapines ont reçu une injection sous-cutanée de solution saline ou des injections sous-cutanées à la dose de 50 mg/kg d'oxytétracycline ou de 2,5 mg/kg d'enrofloxaciné. Pendant la gestation, la lactation et au moment du sacrifice, le taux de progestérone était augmenté par le traitement à l'oxytétracycline. Ces altérations du niveau hormonal pourraient affecter la parturition notamment. Le niveau d'œstradiol a augmenté de manière significative chez les femelles traitées à l'oxytétracycline après l'accouplement, pendant la gestation, au cours de la lactation et au moment du sacrifice. Le traitement antibiotique a amélioré le taux de conception, le

poids de la portée à la naissance et enfin, le pourcentage de viabilité à 21 et 28 jours de vie (Gad Alla et al., 2007).

Concernant l'oxytétracycline, au 06/10/22, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible (EMA, 2022).

En conclusion, la seule étude disponible menée chez le lapin, n'a pas démontré d'effets négatifs reproductifs suite au traitement à base d'oxytétracycline. Toutefois, le traitement pourrait induire une altération de la balance hormonale.

- **Doxycycline**

La **doxycycline** (Tableau 33) est un antibiotique largement utilisé en médecine vétérinaire des carnivores domestiques. Sa sécurité d'emploi pour la fonction reproductrice femelle a été évaluée chez la souris et la femme. Les données disponibles chez la femme n'ont été obtenues que chez des femmes atteintes de troubles de la reproduction.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la doxycycline et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Dans une étude *in vitro*, Light et al. (2012) ont cherché à évaluer la capacité d'inhibition de régulateurs de la stéroïdogenèse par la doxycycline. En utilisant des follicules ovariens de souris fraîchement isolés, il a été constaté que deux principaux régulateurs de la stéroïdogenèse induite par la LH, étaient inhibés par la doxycycline. La doxycycline serait un inhibiteur de la stéroïdogenèse induite par la LH *in vitro*. Plus précisément, la doxycycline a presque complètement abrogé la synthèse de la progestérone et des androgènes en réponse à la LH (Light et al., 2012).

Peu de données sont disponibles sur la sécurité vis-à-vis de la fonction reproductrice femelle de la doxycycline. La doxycycline est suspectée d'être impliquée dans l'échec de contraceptifs oraux mais les informations et les études sont rares. Dans un essai clinique mené par Neely et al. (1991), 24 femmes qui recevaient une dose régulière de contraceptif oral, ont reçu de la doxycycline à la posologie de 100 mg deux fois par jour. Les concentrations sériques d'éthinylestradiol, de noréthindrone et de progestérone ont été évaluées au jour 18, 19 et 20 du cycle puis comparées à celles du cycle précédent en l'absence de traitement. Aucune différence statistiquement significative des taux sériques d'éthinylestradiol, de noréthindrone ou de progestérone n'a été observée entre les phases de contrôle et de traitement. Cependant, il y avait une grande variabilité entre les individus et même dans le temps, dans les niveaux d'éthinylestradiol et de noréthindrone. Aucune élévation de la progestérone endogène, suggérant une ovulation, n'a été observée dans l'une ou l'autre phase. On ne sait pas quels effets une administration plus longue ou plus précoce de la doxycycline aurait sur les concentrations hormonales sériques ou sur l'ovulation (Neely et al., 1991).

Pourtant, dans l'étude de Light et al. (2015), lorsque de la doxycycline a été administrée à la posologie de 100 mg deux fois par jour pendant 12 semaines à des femmes souffrant du syndrome des ovaires polykystiques, la doxycycline n'a pas modifié les taux d'androgènes sériques. Toutefois, il semblait y avoir une tendance à un plus grand nombre de cycles ovulatoires dans le groupe traité à la doxycycline, bien que cette différence n'était pas significative. En effet, 37% des cycles étaient ovulatoires dans le groupe traité à la doxycycline contre 23% dans le groupe traité avec le placebo (Light et al., 2015).

Concernant la doxycycline, au 01/10/22, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2022).

En conclusion, aucune donnée *in vivo* chez la femme n'a démontré des effets reprotoxiques de la doxycycline alors que des données *in vitro* ont suggéré une altération de la stéroïdogénèse.

- ***Chlortétracycline***

La sécurité d'emploi de la **chlortétracycline** (Tableau 34) pour les capacités reproductrices a été peu étudiée.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la chlortétracycline et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Afin d'étudier l'impact de la chlortétracycline sur la fonction reproductrice femelle, Rae et al. (2002) ont administré de la chlortétracycline dans un mélange ad libitum de sels minéralisés aléatoirement à des génisses avant et/ou pendant la mise en contact avec le taureau soit pendant environ 30 jours. De nombreuses génisses n'étaient pas en état de se reproduire au début de l'exposition au taureau en se basant sur un scoring de l'appareil reproducteur. Malgré ces limites, les génisses ayant reçu un traitement à la chlortétracycline avant la reproduction présentaient un pourcentage de gestation moyen de 65 % (chlortétracycline avant et pendant la reproduction 67 % et chlortétracycline avant la reproduction uniquement 61,8 %) supérieur à celui des génisses n'ayant reçu aucun traitement avant la reproduction suggérant une possible amélioration de la fonction reproductrice par le traitement. Il est à noter qu'aucune différence significative n'a été observée pour les variables de score corporel, score des lésions vaginales ou score de l'appareil génital par groupe de traitement (Rae et al., 2002).

Dans un élevage de porc ayant des antécédents de virus du syndrome respiratoire et reproducteur porcin, chez les animaux traités avec de la chlortétracycline à la dose de 10 g/truie pendant 15 jours tous les 3 mois, une amélioration de leurs performances reproductrices a été observée. Le traitement a amélioré l'état de santé des truies en diminuant les mammites cliniques, les écoulements vaginaux après la mise bas, les avortements et les taux de retours réguliers ou irréguliers à l'œstrus. Ces effets ont eu un impact positif sur les performances de la portée. Davantage de porcelets étaient nés vivants et ont été sevrés (Alexopoulos et al., 2003).

La chlortétracycline peut améliorer la fertilité dans certains cas pathologiques précis. Toutefois, l'impact d'un traitement à la chlortétracycline sur la fonction reproductrice femelle lorsque l'indication du traitement ne concerne pas la sphère génitale reste obscure.

Concernant la chlortétracycline, au 01/10/22, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2022).

En conclusion, aucun impact négatif vis-à-vis de la fertilité des femelles ne semblent être décrit suite à l'exposition à la chlortétracycline chez des génisses.

H. Les phénicolés

- ***Chloramphénicol***

La sécurité d'emploi du **chloramphénicol** (Tableau 35) pour les femelles reproductrices a été peu évaluée.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant du chloramphénicol et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Dans leur étude, Yuxuan et al. (2019) ont cherché à évaluer l'impact sur la fonction reproductrice des crustacés *Daphnia Magna* suite à l'exposition au chloramphénicol à la concentration de 0, 0,05, 0,5, 1, 2,5 ou 5 mg/L pendant 21 jours. Après l'exposition à la concentration de 0,5 mg/L de chloramphénicol, le taux de croissance de la population a diminué d'environ 13,6 % par rapport à celui du témoin. Le chloramphénicol n'a pas affecté de manière significative les paramètres de reproduction, à l'exception du nombre de juvéniles par femelle, qui était significativement diminué chez les organismes exposés aux concentrations de 0,5 mg/L et 2,5 mg/L (Yuxuan et al., 2019).

L'étude de Beermann et Hansmann (1986) visait à évaluer l'impact du chloramphénicol sur la maturation des follicules de souris *in vivo*. Afin de déterminer cet impact, des souris adultes ont été traitées au chloramphénicol à la dose de 18,8 ou 37,5 mg/kg, 0, 15 ou 48 h après l'administration d'équine chorionique gonadotropine (ECG) dans le cadre d'un protocole de superovulation. L'injection d'ECG a provoqué la maturation folliculaire et l'ovulation chez toutes les femelles qu'elles aient reçu le chloramphénicol ou seulement une solution saline. L'administration de chloramphénicol a toutefois significativement affecté le nombre d'ovocytes ovulés récoltés mais aussi le taux de progestérone dans l'ovaire post-ovulatoire qui était réduit de plus de 50% chez la plupart des femelles traitées par rapport aux contrôles. Enfin, le traitement à base de chloramphénicol a augmenté l'incidence d'ovocytes diploïdes ovulés. Ces résultats ont indiqué que le traitement par le chloramphénicol pendant la phase tardive de la maturation folliculaire a non seulement inhibé la prolifération des cellules synthétisant la progestérone, mais a également réduit la capacité de ces cellules à synthétiser la progestérone (Beermann et Hansmann, 1986).

Enfin, des données sont disponibles chez le lapin. Dans l'étude de Ngoula et al. (2020), 24 lapines ont été divisées en 4 groupes qui ont reçu aléatoirement par voie orale du chloramphénicol à la dose de 25, 50 ou 75 mg/kg dès 30 jours avant l'accouplement (6 femelles pour 1 mâle) et pendant toute la période de gestation. Après le sacrifice des femelles au 28^e jour post-accouplement, les ovaires et les fœtus ont été prélevés et examinés. Une partie des résultats de cette étude est évoquée dans la partie sur la gestation. Une réduction de la taille moyenne des portées, du poids moyen des portées, du poids placentaire et de l'utérus gravide ainsi que du nombre de sites d'implantation a été mise en évidence. De ce fait, le traitement à base de chloramphénicol semblerait affecter négativement la fertilité des lapines (Ngoula et al., 2020).

Concernant le chloramphénicol, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, chez la souris, le traitement au chloramphénicol pourrait altérer le nombre d'ovocytes atteignant l'ovulation et ainsi, le nombre de corps jaunes, tout en réduisant leur capacité à sécréter de la progestérone. Des effets néfastes plus conséquents ont été observés chez les lapins mais le design de l'étude ne permet pas de conclure sur ce qui relève de l'exposition en période de pré-conception ou de l'exposition au cours de la gestation.

- **Florfenicol**

La sécurité d'emploi du **florfenicol** (Tableau 36) pour les femelles reproductrices a été peu évaluée.

Les dossiers EPARS de l'Osumnia® et du Neptra® sont disponibles sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Aucune donnée relative à la fertilité des femelles n'est disponible dans le dossier EPARS de l'Osumnia® (EMA, 2014a). Seule la toxicité pour le développement a été évaluée chez le rat pour tous les ingrédients du Neptra® (EMA, 2019a).

Des données relatives à la toxicité pour la reproduction du florfénicol ont été obtenues chez des crustacés. Des crustacés *Daphnia Magna* ont été exposés au florfénicol à la concentration de 0, 1, 5, 10 et 25 mg/L afin d'étudier l'influence de la molécule sur la reproduction après 21 jours d'exposition. L'exposition au florfénicol a eu un impact sur la fonction reproductrice des crustacés *Daphnia Magma*. Aucune reproduction n'a été observée lorsque la concentration du traitement a atteint 25 mg/L. Par rapport au témoin, les concentrations supérieures à 10 mg/L de florfénicol ont affecté de façon significative les paramètres reproductifs comme l'âge à la 1^{ère} reproduction et à la 1^{ère} couvée, le nombre de juvéniles à la 1^{ère} couvée et le nombre de juvéniles par femelle. L'augmentation des concentrations de florfénicol a entraîné une diminution proportionnelle à la dose de la croissance de la population (Yuxuan et al., 2019).

Il faut noter que les effets du florfénicol sur la croissance et la reproduction de ces crustacés étaient variables en fonction de la température de l'eau. Les altérations étaient moins importantes à 25°C qu'à 20°C (Martins et al., 2013).

Des données ont été obtenues chez le rat par GuiXiand et al. (2000). Des rates ayant reçu du florfénicol à la posologie de 100 mg/kg pendant 30 jours ont présenté des signes de toxicité systémique sans changement macroscopique visible au niveau des organes génitaux (GuiXiang et al., 2000).

Concernant le florfénicol, au 07/10/22, 2 274 évènements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine dont seulement trois cas concernent l'appareil reproducteur mais aucun ne concerne la fonction reproductrice femelle (EMA, 2022).

En conclusion, aucune altération macroscopique des organes génitaux n'est à espérer au vu des résultats obtenus chez le rat. Les seules données disponibles ont été obtenues chez des crustacées et limitent l'extrapolation des résultats. Le florfénicol a altéré la fonction reproductrice des crustacés.

I. Les lincosamides

• *Lincomycine*

La sécurité d'emploi de la **lincomycine** (Tableau 37) pour les femelles reproductrices n'a été évaluée que chez le poisson.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la lincomycine et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

La lincomycine a été détectée dans les eaux de surface à des concentrations allant de 0,012 à 0,73 µg/L. Pourtant, l'éclosion des médaka japonais n'a pas été affecté par l'exposition parentale à la lincomycine à des niveaux de concentrations beaucoup plus élevé. En effet, aucun effet lié à la reproduction n'a été noté après 21 jours d'exposition même aux niveaux d'exposition les plus élevés

(153 mg/L). Il semble peu probable que cet antibiotique présente un risque significatif pour la reproduction des poissons (Overturf et al., 2015).

Concernant la lincomycine, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, aucune donnée n'est disponible chez les animaux placentaires. Toutefois, même à forte concentration, la lincomycine n'a pas altéré la reproduction des poissons.

- **Clindamycine**

La sécurité d'emploi de la **clindamycine** (Tableau 38) pour les femelles reproductrices a été évaluée chez le rat.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la clindamycine et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Chez le rat, des études ont été menées par Gray et al. (1972) afin d'évaluer la sécurité d'emploi de la clindamycine pour les femelles reproductrices. De la clindamycine sous forme de chlorhydrate a été administrée par voie orale à la posologie de 30 et 60 mg/kg pour déterminer l'effet de ce traitement sur la performance de reproduction des rats mâles et femelles sur 1 génération. Le traitement a été commencé chez les mâles à l'âge de 40 jours et chez les femelles reproductrices 14 jours avant la reproduction et les performances reproductrices ont été évaluées après accouplements croisés. Les performances reproductives des rats mâles et femelles pendant une génération n'ont pas été significativement affectées par le traitement. Le taux de conception était légèrement réduit chez les femelles traitées. Leur progéniture étaient légèrement plus petite à la naissance et au sevrage que la progéniture des témoins non traités (Gray *et al.*, 1972).

De plus, ils ont également étudié l'impact sur les performances reproductives pendant 1 génération du traitement à base de palmitate de clindamycine à la dose de 100 et 300 mg/kg chez le rat. Les conditions de l'étude et la durée du traitement des deux sexes étaient les mêmes que celles décrites pour le chlorhydrate de clindamycine. Dans cette étude, les performances reproductives des mères traitées étaient également comparables à celle des témoins (Gray *et al.*, 1972).

Concernant la clindamycine, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, aucune donnée en faveur d'une altération de la fonction reproductrice femelle n'a été obtenue chez le rat.

J. Les nitroimidazolés

- **Métronidazole**

La sécurité d'emploi chez les femelles reproductrices du **métronidazole** (Tableau 39) n'a pas été étudiée.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant du métronidazole et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Männistö et al. (1984) ont cherché à mettre en évidence que le métronidazole se concentrait dans les organes reproducteurs femelles après administration. 30 minutes après administration intra-veineuse unique de métronidazole à la dose de 500 mg à 20 femmes, le taux de métronidazole sérique moyen était de 14,5 mg/L. Les concentrations dans l'utérus et les trompes étaient semblables à la concentration sérique alors que dans les ovaires la concentration y était réduite de moitié. Environ trois heures après la dernière dose d'un traitement de 3 jours à la dose de 400 mg de métronidazole par voie orale pris trois fois par jour, les concentrations dans l'appareil reproducteur étaient équivalentes à environ 70 à 100% de la concentration sérique (Männistö *et al.*, 1984). Le métronidazole pourrait alors avoir un impact direct sur les organes reproducteurs femelles. Aucune étude n'a été trouvée sur l'impact du métronidazole sur la fonction reproductrice femelle mais les effets reproductifs de l'ornidazole, molécule de structure proche, ont quant à eux été étudiés.

Des données concernant la sécurité d'emploi de l'ornidazole étaient disponibles chez le rat. Dans l'étude de McClain et Downing (1988), des rats mâles ont été traités pendant 61 jours avant l'accouplement avec de l'ornidazole, un analogue du métronidazole, à la posologie de 0, 25, 100 et 400 mg/kg/j et des femelles ont reçu les mêmes doses à partir de 2 semaines avant l'accouplement jusqu'au 13^e jour de gestation ou jusqu'au 21^e jour de lactation selon les groupes. Le taux de gestation des rats traités par 400 mg/kg/jour d'ornidazole a été significativement réduit (58 %) par rapport aux témoins (92 %). Chez les mères sacrifiées au 13^e jour de gestation, une augmentation significative du pourcentage d'embryons résorbés avec une diminution correspondante de la taille moyenne de la portée ont été observées à la dose élevée de traitement. Aucun effet indésirable sur la fertilité ou d'autres paramètres de la reproduction n'a été noté dans les groupes de rats traités à la dose de 25 ou de 100 mg/kg/jour d'ornidazole. Une autre étude a été menée pour déterminer quel sexe était affecté par le traitement. Des rats mâles (30/groupe) et des rats femelles (60/groupe) ont été traités à une dose de 0 (contrôle) ou 400 mg/kg/jour avant l'accouplement, selon le schéma décrit précédemment. Les animaux ont été accouplés de manière croisée tel que chaque rat mâle témoin ou traité a été accouplé avec un rat femelle traité ou témoin respectivement. Aucun effet indésirable n'a été noté sur la performance d'accouplement chez les rats traités, ce qui indique que l'ornidazole n'altérerait pas la libido ou n'interferait pas autrement avec la capacité d'accouplement. Le traitement de rats mâles à la posologie de 400 mg/kg/jour d'ornidazole, indépendamment du traitement de la femelle à laquelle ils étaient accouplés, a produit une diminution marquée du pourcentage d'animaux gravides et une légère diminution de la taille moyenne des portées. Ces données ont indiqué que l'infertilité faisait principalement suite à un effet du traitement sur la fonction reproductrice mâle. Chez les rates, le traitement à base d'ornidazole n'a pas eu d'impact sur la fonction reproductrice femelle (McClain et Downing, 1988).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible concernant le métronidazole au 30/09/22 sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, aucune donnée n'est disponible concernant le métronidazole et sa sécurité vis-à-vis de la fertilité des femelles bien que la molécule se retrouve en proportion non négligeable dans les organes reproducteurs femelles. Toutefois, chez le rat, un de ces analogues, l'ornidazole, ne provoquerait pas d'effets reprotoxiques sur les femelles.

- **Diméridazole**

L'impact d'un traitement à base de **diméridazole** (Tableau 40) sur la fonction reproductrice femelle a été étudié chez des volailles.

Le dossier EPARS de l'HISTACETYL® n'est pas disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Dans l'étude de Whitmore (1967), différents niveaux de diméridazole (0,025, 0,05 et 0,1%) ont été donnés à des dindes pendant 7 mois, le traitement n'a pas eu d'effet sur la quantité d'œufs produits. Aucun effet sur l'éclosabilité, la fécondabilité des œufs et le nombre d'œufs produits n'a été observé après un traitement à la dose de 0,0125% et de 0,015% (Whitmore, 1967).

Dans l'étude de Lucas et al. (1967), des poules ont été regroupées en groupe de 10 individus et mises en contact avec 3 à 5 mâles. Les oiseaux ont ensuite reçu une ration d'élevage contenant du diméridazole au taux de 0,0125% ou de 0,025%. Les différents traitements n'ont pas impacté la production d'œufs mais le taux de fécondation des œufs a été significativement amélioré par l'ajout de diméridazole. Il semble que l'arrêt de la médication au diméridazole à 18 semaines, entre 8 et 10 semaines avant la ponte, ait augmenté le pourcentage d'éclosion par rapport à l'utilisation pendant toute la durée de l'étude bien que cette différence n'était pas significative. Par contre, l'administration de diméridazole tout au long de la croissance et de la reproduction n'a produit aucun effet négatif (Lucas *et al.*, 1967).

La même étude a été réalisée sur deux générations par cette équipe et ces régimes alimentaires n'ont produit aucun effet négatif sur la reproduction. Le nombre moyen d'œufs par poule pouvant être incubés était significativement plus élevé lorsque le diméridazole était donné aux parents que lorsqu'il ne l'était pas, ce qui s'expliquait par le pourcentage plus faible d'œufs déformés pondus par les oiseaux de ces groupes. La fertilité semblait avoir été améliorée suite à un traitement à 0,025%. Le nombre moyen de dindonneaux éclos pour 100 œufs fécondés dans les groupes traités au diméridazole n'était pas significativement différent de celui des témoins. Il n'y a pas eu de différence concernant la nourriture consommée, le poids des poussins ou la perte de poids par poule pondeuse pendant la période de ponte (Lucas *et al.*, 1967).

De même, Balloun et al. (1969) ont montré que l'utilisation du diméridazole pendant la période de croissance n'a pas eu d'effet sur les performances reproductives en ce qui concerne le taux d'éclosion d'œufs fertiles, le taux de fécondation ou la production d'œufs bien qu'il y avait une différence numérique considérable dans plusieurs critères (Balloun *et al.*, 1969)

Des données sont disponibles chez le rat et le cochon dans une revue de la littérature effectuée par l'Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority.

Chez le rat, après un traitement à la posologie de 0, 10 ou 200 mg/kg/j pendant 80 jours avant le premier accouplement et pendant toute la production de trois générations, aucun autre effet notamment reproductif n'a été mis en évidence à l'exception d'une augmentation de la mortalité chez la progéniture qui a été attribuée à l'augmentation du nombre de mères cessant l'allaitement (Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority, 2007).

Enfin, dans quatre autres études où des régimes contenant 200, 500, 1 500 ou 2 000 ppm de diméridazole ont été donnés à des truies et à des verrats pendant le cycle de reproduction, aucun effet lié au traitement sur les performances de reproduction et de la portée n'a été observé (Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority, 2007).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible concernant le diméridazole au 30/09/22 sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, aucun effet reprotoxique pour les femelles du diméridazole n'a été mis en évidence chez des animaux non placentaires (volailles), des rats et des cochons.

4. Les antifongiques

A. La griséofulvine

- **Griséofulvine**

La **griséofulvine** (Tableau 41) est un antifongique qui est un inhibiteur de la β -glucane synthase. L'impact de la griséofulvine sur la fonction reproductrice femelle a été étudié dans plusieurs espèces.

Aucun dossier EPARS n'est disponible pour les spécialités disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) chez le chien et contenant de la griséofulvine donc aucune étude de reprotoxicité menée avec ces spécialités n'est consultable (EMA, 2015a).

Des données sont recensées chez la souris. Dans l'étude de Mailhes et al. (1993), une administration unique par voie orale de griséofulvine à doses variables (750, 1 000, 1 250, 1 500, 2 500 mg/kg) a été réalisée, puis, les ovocytes ont été recueillis 17h après le traitement aux doses de 0, 750, 1 000, 1 250, 1 500 mg/kg et 17, 18, 19, 21 et 23 h après le traitement à la dose de 2 500 mg/kg de griséofulvine. Le traitement à base de griséofulvine a significativement augmenté la fréquence d'ovocytes bloqués en métaphase I induisant un retard dans le cycle cellulaire mais a aussi augmenté le taux d'ovocytes hyperploïdes en métaphase II (MII) par rapport aux témoins. L'effet était dose-dépendant. Or, il est à noter que les excès (hyperploïdie) ou les défauts (hypoploïdie) de chromosomes sont à l'origine de pertes embryonnaires précoces. Parmi les ovocytes ovulés observés, 83,4 % étaient en métaphase I chez les animaux traités à la plus forte dose de griséofulvine, alors qu'aucun n'a été retrouvé à ce stade chez les animaux témoins témoignant ainsi du retard dans le cycle cellulaire. Des aberrations chromosomiques structurales n'ont pas été trouvées dans cette étude. Le devenir biologique des ovocytes MI retardés a été étudié en récoltant des ovocytes à différents moments après le traitement. Plus la récolte était tardive par rapport au traitement, plus la fréquence des ovocytes bloqués en métaphase I a diminué et, de manière inattendue, la fréquence des ovocytes hyperploïdes en métaphase II a également diminué. Ces résultats suggéraient que certains ovocytes bloqués en métaphase I ont pu surmonter le blocage méiotique induit par la griséofulvine et formé un fuseau méiotique normal permettant la progression de l'ovocyte vers la métaphase II. Ainsi, bien que des augmentations significatives des cellules aneuploïdes induites par la griséofulvine ont été observées à plusieurs moments de récolte allant de 17 à 21 h, ces résultats ont mis en évidence l'effet que la sélection du moment de la récolte pouvait avoir sur la fréquence observée des ovocytes aneuploïdes. L'importance de ces résultats pour la conception et l'interprétation des études d'ovocytes de souris *in vivo* est discutée (Mailhes et al., 1993).

Marchetti et Mailhes (1995) ont poursuivi l'étude précédente en étudiant l'impact sur la seconde division méiotique d'un traitement à base de griséofulvine. Pour étudier cet effet, 1 500 mg/kg de griséofulvine ont été administrés 10, 12 ou 14 h après l'administration de gonadotropine chorionique humaine (HCG) à des souris ayant subies un protocole de superovulation. Les résultats ont montré que le traitement à base de griséofulvine réduisait la fréquence des ovocytes fécondés et de zygotes unicellulaires ayant atteint le stade de la première métaphase mitotique notamment lorsque le traitement a eu lieu 10h après l'administration d'HCG. La griséofulvine a également induit une aneuploïdie, une polyploïdie et des anomalies structurales chromosomiques chez les zygotes. Lorsque le traitement a lieu plus de 10 h après l'HCG, certains ovocytes ont pu être fécondés et

progresser dans la deuxième division méiotique avant le traitement chimique. Il a donc été démontré que le traitement par la griséofulvine au cours de la deuxième division méiotique de l'oogenèse a interféré avec les taux de fécondation mais la sensibilité n'était pas la même à tout moment de cette division cellulaire (Marchetti et Mailhes, 1995).

Cette étude a été complétée l'année suivante. La sensibilité relative des deux divisions méiotiques de l'ovogenèse de la souris à l'aneuploïdie induite par la griséofulvine à la posologie de 125, 250, 500, 1 000 ou 1 500 mg/kg a été étudiée par Marchetti et al. (1996). La première division méiotique a été étudiée en administrant de la griséofulvine, 4 h après l'injection d'HCG et en analysant des ovocytes en métaphase II, tandis que l'étude de la deuxième division méiotique consistait à traiter les femelles 10 h après l'HCG et à analyser les zygotes unicellulaires. Les données d'études antérieures ont montré que ces temps de traitement représentaient les moments les plus sensibles pour l'induction de l'aneuploïdie au cours des méioses I et II. Au cours des deux divisions, les pourcentages d'ovocytes et de zygotes hyperploïdes étaient significativement plus élevés que chez les témoins sauf à la plus faible dose de griséofulvine. Le traitement à base de griséofulvine n'a en revanche pas affecté le nombre moyen d'ovocytes ovulés. Cependant, la proportion d'ovocytes MI ovulés a augmenté avec la dose de griséofulvine et était significativement différente des témoins lorsque la dose a dépassé 250 mg/kg. L'induction de la polyplôïdie suivait une évolution parallèle à celle de l'arrêt méiotique au stade MI. La fréquence d'ovocytes polyplôïdes étaient significativement plus élevées dans les groupes traités à la griséofulvine que chez les témoins lorsque les doses dépassaient 250 mg/kg (Marchetti et al., 1996).

Chez le rat, l'étude de Schwarz et Loutzenhiser (1960) n'a rapporté aucun impact sur la fertilité femelle d'un traitement à base de griséofulvine. Dans cinq cages, contenant chacune un mâle et quatre femelles, un total de 16 gestations a été obtenu dans le groupe dont les individus ont été traités à la griséofulvine à la dose de 20,7 mg/kg/j pendant une semaine, avec 10 animaux par portée en moyenne contre, 17 gestations obtenues avec 10,8 animaux par portée en moyenne dans le groupe témoin. Cette étude n'a montré aucune différence concernant le taux de conception suivant un traitement à la griséofulvine (Schwarz Et Loutzenhiser, 1960).

Enfin, Miao et al. (2012) ont réalisé une étude *in vitro* cherchant à évaluer l'impact d'une exposition à la griséofulvine sur la maturation des ovocytes porcins. Des ovocytes porcins collectés puis incubés au hasard dans des milieux de maturation additionnés de 0, 5, 10, 20 ou 40 μM de griséofulvine ont été inséminés avec des spermatozoïdes décongelés. Après insémination, les ovocytes ont été cultivés jusqu'à 6 jours. Des anticorps contre une tubuline ont été utilisés pour colorer les microtubules. Lorsque des ovocytes porcins ont été cultivés dans un milieu de maturation contenant 5 ou 10 μM de griséofulvine, aucune différence significative sur le pourcentage d'ovocytes ayant atteint le stade métaphase I (soit le pourcentage de maturation des ovocytes) n'a été observée avec les ovocytes témoins. Il était supérieur à 65 % dans les deux groupes. Cependant, lorsque la concentration de griséofulvine a été augmentée à 20 ou 40 μM , le pourcentage de maturation des ovocytes porcins a été réduit (21,6% et 5% respectivement). Lorsque des ovocytes matures ont été fécondés *in vitro*, aucune différence significative sur le pourcentage de fécondation, mesuré comme l'achèvement d'au moins la première division mitotique, n'a été observée entre le groupe témoin et les groupes traités avec 5, 10 et 20 μM de griséofulvine. Cependant, pour le groupe traité à la dose de 40 μM , le pourcentage de fécondation a été considérablement réduit (64,5%). Lorsque la dose de griséofulvine variait de 5 μM à 20 μM , la morphologie des fuseaux dans les ovocytes matures apparaissait toujours normale avec des chromosomes compacts correctement alignés sur la plaque

équatoriale. Cependant, lorsque la dose de griséofulvine était de 40 μM , plus de 90 % des ovocytes présentait un fuseau méiotique de forme anormale alors même que la distribution mitochondriale était correcte, indiquant ainsi que les microtubules cytoplasmiques importants pour la translocation mitochondriale n'ont pas été affectés par les doses de griséofulvine utilisées dans cette étude contrairement aux microtubules du fuseau méiotique (Miao et al., 2012).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance au 20/09/22 (EMA, 2022).

En conclusion, la griséofulvine après administration *in vivo*, induirait un blocage de la division méiotique en métaphase I et donc un retard de la maturation des ovocytes mais n'impacterait pas le taux d'ovulation. Toutefois, la griséofulvine impacterait le taux de fécondation et induirait également des aberrations chromosomiques dans les zygotes unicellulaires ou les ovocytes en fonction du moment du traitement. Ces effets s'amoudraient au fur et à mesure que le temps avant la récolte s'allonge. Toutefois, la réduction du taux de fécondation toucherait les ovocytes se développant au moment du traitement plutôt que des ovocytes déjà matures au moment du traitement. Les effets observés sur les ovocytes passeraient par la désorganisation du fuseau méiotique.

B. Les azolés

• Kétoconazole

L'impact du **kétoconazole** (Tableau 42) sur la fonction reproductrice femelle a été quelque peu étudié et notamment sur son activité en tant qu'inhibiteur de la stéroïdogénèse ovarienne.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant du kétoconazole et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Des données sont disponibles chez la grenouille. Dans l'étude de Choi et al. (2007), afin d'étudier l'impact du kétoconazole sur la maturation des ovocytes et leur capacité à ovuler, des ovocytes de grenouille ont été incubés pendant 24 h en présence de diverses concentrations (0,01 à 100 μM) de kétoconazole. Le kétoconazole a inhibé la maturation des ovocytes dès une faible concentration (0,1 à 10 μM) et n'a eu un effet suppressif sur l'ovulation qu'à forte dose (100 μM), ce qui faisait de lui l'un des azolés les plus reprotoxique pour la fonction reproductrice femelle selon cette étude (Choi *et al.*, 2007).

Gal et Orly (2014) ont mené plusieurs études chez le rat. Lors d'un protocole de superovulation de rates, les taux de progestérone, d'androsténedione et d'estradiol augmentent fortement. Or, appliqué peu de temps avant la stimulation par les gonadotrophines, le kétaconazole a significativement réduit ces taux hormonaux jusqu'à 18,7, 36,5 et 19,0%, respectivement ce qui témoignait de l'inhibition de la stéroïdogénèse ovarienne par l'utilisation de kétoconazole (Gal et Orly, 2014a).

En tenant compte du nombre d'ovules retrouvés dans les oviductes des animaux traités par rapport aux témoins, une administration unique de kétoconazole de 6, 12 et 24 mg/rat a entraîné une réduction de l'ovulation de manière dose-dépendante. Plus de 50% des animaux n'ont pas ovulés quand ils ont reçu un traitement de 24 mg de kétoconazole. Afin de mieux définir l'intervalle de temps pendant lequel la présence de kétoconazole est efficace pour inhiber l'ovulation, plusieurs injections de 5 mg chacune ont été administrées à différents moments du développement folliculaire lors du protocole de super-ovulation. Lorsque le début du traitement aux gonadotrophines a

commencé 8 h après la première administration de kétoconazole, l'ovulation a été progressivement arrêtée jusqu'à atteindre environ 20 %. En revanche, le kétoconazole n'a pas réussi à inhiber l'ovulation si le début de l'administration de la molécule commençait 24 h après le traitement par l'ECG (Gal et Orly, 2014a).

Après administration sous-cutanée de kétoconazole, les rates ont été sacrifiées et les ovaires ainsi que l'ampoule de l'oviducte ont été récupérés. Pour caractériser les événements associés à l'anovulation médiée par le kétoconazole, les paramètres folliculaires morphologiques et fonctionnels d'ovaire péri-ovulatoire c'est-à-dire deux h avant l'ovulation ont été évalués. La taille maximale des follicules dominants était inférieure chez les animaux traités au kétoconazole par rapport aux témoins. La taille et le nombre de follicules secondaires ou plus petits n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes. Le kétoconazole a donc limité le développement du follicule dominant à une taille sous-maximale de 800 à 840 μm contre 920 μm chez les animaux contrôles. Tous ces derniers follicules contenaient du cumulus mucifié alors qu'aucun des follicules affectés par le kétoconazole n'était mucifié. La mucification du cumulus dépend non seulement de la survenue du pic de LH mais aussi du stade de croissance du follicule au moment du pic. En effet, elle ne concerne pas tous les follicules antraux présents sur l'ovaire au cours de la phase préovulatoire mais seulement ceux ayant dépassé un diamètre de 4 mm. La mucification permet l'expansion du cumulus et la rupture folliculaire. Ainsi, l'ovulation semblait impactée par le traitement à base de kétoconazole. L'anovulation par le kétoconazole résultait de l'arrêt du développement folliculaire au stade des follicules de Graaf à la taille de 800 à 840 μm entraînant une absence de mucification et l'absence de rupture folliculaire (Gal et Orly, 2014a).

Dans cette même étude, les intensités relatives d'expression de certaines molécules ont été évaluées par immunofluorescence et ont été comparées qualitativement sur des lames histologiques ovariennes. CYP11A1 est un marqueur essentiel de la maturité fonctionnelle dans les ovocytes péri-ovulatoires. Les ovaires péri-ovulatoires contenaient de grands follicules prêts pour l'ovulation dotés de l'expression du CYP11A1 dans tous les types de cellules fonctionnelles mais il n'était pas exprimé dans les cellules de la granulosa et du cumulus des follicules non ovulatoires. L'absence d'expression de CYP11A1 était évidente dans les couches de cellules de la granulosa des follicules les plus grands des animaux traités au kétoconazole mais son expression était toujours manifeste dans les couches cellulaires de la thèque (Gal et Orly, 2014a).

Dans une autre étude, Gal et Orly (2014) ont confirmé l'inhibition dose-dépendante de la CYP11A1 catalysant la réduction de l'hydroxycholestérol en prégénolone, précurseur des hormones stéroïdiennes métaboliques et sexuelles, par le kétoconazole (Gal et Orly, 2014b). Dans cette dernière étude, le kétoconazole a également inhibé la conversion de la testostérone en 17 β -estradiol via l'enzyme CYP19A1 et l'activité hydroxylase de la CYP17A1 dans les cellules de la granulosa extraites de l'ovaire de rat traité à l'ECG. Toutefois, aucune modulation de l'activité de la 3 β HSD1 ou encore de la 3 α -HSD, permettant la conversion du prégénolone en prégénalonne, n'a été décrite. Il est à noter que les effets du kétoconazole étaient réversibles 30 minutes après que les cellules aient été lavées de la molécule (Gal et Orly, 2014b).

Enfin, des données sont disponibles chez la femme.

Dans un essai clinique randomisé, Owi et al. (2005) ont évalué l'efficacité clinique du kétoconazole en tant qu'inhibiteur de la stéroïdogénèse ovarienne, dans le cadre de la prévention du syndrome d'hyperstimulation ovarienne au cours de procréation assistée chez 58 patientes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques. Aucune différence significative concernant le taux

sérique en œstrogène, le nombre de follicules, le nombre d'ovocytes récupérés, le taux de fécondation et l'occurrence du syndrome d'hyperstimulation ovarienne n'a été mise en évidence entre les deux groupes. Une seule patiente du groupe témoin a souffert du syndrome d'hyperstimulation ovarienne contre aucune dans le groupe traité. Cette étude n'a révélé aucun effet significatif du kétoconazole sur l'incidence du syndrome d'hyperstimulation ovarienne chez des femmes réalisant une procréation médicalement assistée (Owj et al., 2005).

Toutefois, sur du tissu ovarien prélevé sur une femme préménopausée de 50 ans et sur une femme de 33 ans subissant des chirurgies, une diminution dose-dépendante de l'activité de la 3B-HSD et de la 17-BOH ont été mesurées suite à l'administration de kétoconazole à dose croissante. Le kétoconazole n'a eu aucun effet significatif sur l'activité enzymatique, sauf à la concentration la plus élevée testée. L'ajout de 5 000 µM de kétoconazole a produit une diminution de 34 % de l'activité enzymatique (DiMattina et al., 1988). Cette étude témoigne de l'impact sur la stéroïdogénèse ovarienne de l'exposition directe au kétoconazole.

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible pour cette molécule sur le site de l'Eudravigilance au 20/09/22 (EMA, 2022).

En conclusion, le kétoconazole limiterait la maturation ovocytaire *in vitro* et produirait un effet anovulatoire chez le rat du fait de l'arrêt du développement folliculaire au stade des follicules de Graaf de 800 à 840 µm par rapport aux follicules péri-ovulatoires normalement de 920 µm. Le kétoconazole modifierait également la stéroïdogénèse en inhibant des enzymes clefs bien qu'aucune induction du syndrome d'hyperstimulation ovarienne n'était visible chez des femmes au cours d'une procréation médicalement assistée.

- **Miconazole**

Peu de données sont disponibles concernant l'impact sur la fonction reproductrice femelle d'un traitement à base de **miconazole** (Tableau 43).

Le dossier EPARS de l'EASOTIC® est disponible (EMA, 2015a). Dans l'étude de reprotoxicité menée chez le rat, le miconazole n'a pas eu d'impact sur la fertilité (EMA, 2008a)

Afin d'étudier les effets inhibiteurs du miconazole sur l'activité de l'aromatase pour l'androstènedione dans l'ovaire, Yamamoto et al. (1987) ont ajouté diverses concentrations (0,1-100 µM) de miconazole à la préparation d'ovaire puis ont incubé le mélange avec le substrat et du Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) pendant 30 minutes avant d'arrêter la réaction. La phase aqueuse a ensuite été soumise à une chromatographie sur colonne. L'activité aromatase dans l'ovaire a été supprimée de manière concentration-dépendante par le miconazole *in vitro* (Yamamoto et al., 1987).

Une autre étude *in vitro* a été réalisée par Choi et al. (2007) afin d'étudier l'impact du miconazole sur la maturation des ovocytes et leur capacité à ovuler. Dans ce but, des ovocytes de grenouille ont été incubés pendant 24 h en présence de diverses concentrations (0,01 à 100 µM) de miconazole. Le miconazole n'a inhibé la maturation des ovocytes qu'à une concentration élevée (100µM) et n'a pas eu d'effet suppressif sur l'ovulation, ce qui faisait de lui l'un des azolés les moins reprotoxiques pour la fonction reproductrice femelle (Choi et al., 2007).

Concernant le nitrate de miconazole, 2 954 évènements de pharmacovigilance sont rapportés au 20/09/22 dans l'espèce canine. Dix-sept d'entre eux sont relatifs à l'appareil reproducteur et 8 concernent des femelles non gestantes (EMA, 2022) :

- 5 touchent la vulve ou le vagin : 5 vulvovaginites.
- 2 touchent l'utérus : 2 métrites.
- 1 touche le tractus reproducteur femelle : 1 affection non identifiée.

En conclusion, *in vitro*, le miconazole perturberait l'activité aromatasé et la maturation ovocytaire à forte dose.

- ***Clotrimazole***

Peu de recherches étudient l'impact du **clotrimazole** (Tableau 44) sur la fonction reproductrice femelle.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant du clotrimazole et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Une étude *in vitro* a été réalisée par Choi et al. (2007) afin d'étudier l'impact du miconazole sur la maturation des ovocytes et leur capacité à ovuler. Des ovocytes de grenouille ont été incubés pendant 24 h en présence de diverses concentrations (0,01 à 100 µM) de clotrimazole. Le clotrimazole a inhibé la maturation des ovocytes dès une faible concentration (0,1 à 10µM) et a également fortement inhibé l'ovulation, ce qui fait de lui l'un des azolés les plus reprotoxiques pour la fonction reproductrice femelle des grenouilles (Choi et al., 2007).

Chez 4 lignées de poissons zèbres, dans l'étude de de Oliveira et al (2020)., l'exposition au clotrimazole pendant 28 jours à la concentration de 250 µg/L a provoqué une masculinisation d'une partie des femelles, une réduction de la concentration en vitellogénine circulante et de l'expression de l'aromatase alors que la 11-cétotestostérone était induite sans différence significative entre les différentes lignées. En revanche, aucune différence de fécondité et de viabilité des œufs n'a été mise en évidence (de Oliveira et al., 2020).

Toutefois, le clotrimazole administré par voie vaginale à la dose de de 100 mg/kg n'a pas eu d'impact sur la fertilité des lapins ou sur leur progéniture (Sawyer et al., 1975).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible pour cette molécule sur le site de l'Eudravigilance le 20/09/22 (EMA, 2022).

En conclusion, les données sont rares concernant la sécurité d'emploi du clotrimazole pour les femelles reproductrices. *In vitro*, le clotrimazole serait toxique pour les ovocytes inhibant ainsi l'ovulation et leur maturation. Chez le poisson, le clotrimazole altérerait la fonction stéroïdogène. Pourtant, aucun impact reprotoxique ne serait survenu chez le lapin.

- ***Posaconazole***

Aucun article concernant la sécurité d'emploi pour la fonction reproductrice femelle du **posaconazole** (Tableau 45) n'a été trouvé.

Le dossier EPARS du Posatex® est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Trois études de fertilité ont été menées chez le rat avec le posaconazole puis rapportées dans ce dossier EPARS. Aucun effet majeur sur la fertilité n'a été observé après administration orale. Cependant, dans une étude, à la dose de 45 mg/kg, une augmentation significative du nombre de résorptions a été observée fixant ainsi la No observed effect level (NOEL) le plus bas pour la toxicité sur la fertilité à 30 mg/kg (EMA, 2008b).

Concernant le posaconazole, au 07/10/22, 1 094 évènements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine dont aucun ne concerne une femelle reproductrice hors gestation (EMA, 2022).

En conclusion, peu de données sont disponibles concernant la sécurité d'emploi vis-à-vis des performances reproductrices femelles du posaconazole mais les données chez le rat ne montreraient aucune atteinte de ces capacités jusqu'à la dose de 30 mg/kg.

- ***Enilconazole***

L'**énilconazole** (Tableau 46) est un antifongique qui rentre dans le traitement de la teigne, dermatophytose cutanée fréquente des carnivores domestiques. Le fongicide connu sous le nom d'énilconazole en médecine vétérinaire est également nommé imazalil quand il est utilisé en tant que pesticide.

Aucun dossier EPARS n'est disponible pour la spécialité contenant de l'énilconazole et disposant d'une AMM dans l'espèce canine (EMA, 2015a).

Une étude *in vitro* a été réalisée par Choi et al. (2007) afin d'étudier l'impact du miconazole sur la maturation des ovocytes et leur capacité à ovuler. Des ovocytes de grenouille ont été incubés pendant 24 h en présence de diverses concentrations (0,01 à 100 µM) d'énilconazole. L'énilconazole n'a inhibé la maturation des ovocytes qu'à une concentration élevée (100µM) et n'a eu un effet suppressif sur l'ovulation qu'à forte dose (100 µM), ce qui fait de lui l'un des azolés les moins reprotoxiques pour la fonction reproductrice femelle (Choi *et al.*, 2007).

Dans une étude de reprotoxicité chez la souris, Tanaka et al. (1995) ont incorporé de l'énilconazole dans l'alimentation de 60 souris (10/sexe/groupe) à des niveaux alimentaires de 0, 0,012, 0,024 et 0,048%. Les animaux de la première génération étaient âgés de 5 semaines au début de l'étude. À l'âge de 9 semaines, chaque femelle a été appariée avec un mâle du même groupe de traitement. Dans la génération F1, la taille et le poids de la portée ainsi que le sex-ratio ont été évalués à la naissance et aucun effet négatif significatif n'a été observé sur ces paramètres (Tanaka, 1995).

Thienpont et al. (1981) rapportent que les études de toxicité aiguë, subaiguë et chronique menées chez le rat ont montré que l'imazalil était bien toléré, sans provoquer d'irritation oculaire ou cutanée et d'atteinte de la fertilité ou des capacités reproductives. Aucun potentiel mutagène ou cancérigène n'a été trouvé (Thienpont *et al.*, 1981).

Thienpont et al. (1981) rapportent également que les études de toxicité aiguë, subaiguë et chronique menées chez le chien ont montré que l'imazalil était bien toléré et qu'il ne provoquait pas d'altération de la fertilité aux doses thérapeutiques (Thienpont *et al.*, 1981).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible au 20/09/22 pour l'énilconazole (EMA, 2022).

En conclusion, les données disponibles chez le rat et le chien ne seraient pas en faveur d'une atteinte de la fertilité par un traitement à base d'énilconazole.

C. Les polyènes

- **Nystatine**

L'impact de la **nystatine** (Tableau 47) sur la fonction reproductrice femelle a été étudié chez des rates et des lapines.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la nystatine et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Dans l'étude de Larson et al. (2000), de la nystatine a été administrée (Nyotran®) à des rats par voie intraveineuse à raison de 0,5, 1,5 ou 3,0 mg/kg/jour pendant 4 semaines consécutives pour les mâles et pendant 2 semaines consécutives pour les femelles. Puis, les animaux ont été accouplés aléatoirement au sein des mêmes groupes de traitement pour produire la génération F1. En raison de la mortalité parentale à 3,0 mg/kg/jour, la dose de ce groupe a été abaissée à 2,0 mg/kg/jour, à compter des jours 9 et 23 de l'étude respectivement pour les femelles et les mâles. Le traitement pour les deux sexes a été poursuivi jusqu'à ce que les femelles atteignent le 6^e jour de gestation. Le traitement n'a pas eu d'impact sur les paramètres de reproduction des mères notamment en ce qui concernait les indices de fertilité, le nombre de corps jaunes ou de sites d'implantations (Larson *et al.*, 2000).

Dans l'étude de Hassan et al. (2015), des lapines non gestantes mais ayant développées une candidose vaginale ont reçu de la nystatine soit par voie orale soit par voie vaginale pendant 14 jours alors que des témoins recevaient une solution saline par voie vaginale. Le lendemain de la dernière administration, un dosage des hormones circulantes et un recueil des organes sexuels ont été effectués. Le traitement à base de nystatine a induit une diminution du taux d'oestrogène circulant et une augmentation du taux de progestérone circulant par rapport aux individus du groupe contrôle. Une augmentation non significative du taux de LH mais significative de celui de FSH ont également été mises en évidence chez les groupes traités à la nystatine par rapport aux animaux témoins. Toutefois, ces valeurs n'étaient pas les mêmes que celles obtenues chez les animaux ayant développés une candidose vaginale sans traitement. Les examens histopathologiques des groupes traités ont montré des follicules de Graaf calcifiés chez les animaux traités à la nystatine (Hassan *et al.*, 2015).

Aucune donnée de pharmacovigilance ou dossier EPARS n'est disponible sur ces spécialités (EMA, 2022).

En conclusion, la nystatine par voie intra-veineuse apparait sûre d'utilisation vis-à-vis des performances reproductrices femelles chez le rat mais des modifications hormonales suite à son utilisation ont été montrées chez le lapin.

5. Les insecticides

A. Les isoxazolines

- **Afoxolaner**

L'impact de l'**afoxolaner** (Tableau 48) sur la fonction reproductrice femelle a été étudié chez le rat et le lapin.

Les dossiers EPARS du Frontpro®, du Nexgard Spectra® et du Nexgard® sont disponibles et dans ces 3 dossiers les mêmes études de reprotoxicité ont été citées (EMA, 2013a ; EMA, 2014b ; EMA, 2019b).

La reprotoxicité de l'afoxolaner a été étudiée dans le dossier EPARS du NEXGARD® chez le rat. Les mâles et femelles ont reçu 1, 3, 5, 10, 20, 30 ou 75 mg d'afoxolaner/kg/j, 7 ou 14 jours avant l'accouplement et jusqu'à la fin de la lactation pour les femelles et à partir de 70 jours avant l'accouplement pour les mâles. Aucun effet n'a été noté sur les performances de reproduction, la durée du cycle reproductif, la durée de la gestation, la fertilité (femelles et mâles) ou le processus de parturition (EMA, 2013a).

La reprotoxicité a aussi été étudiée chez le lapin. L'afoxolaner n'apparaît pas comme un toxique pour la fonction reproductrice dans ces études (Letendre *et al.*, 2018).

Une étude a été menée par Tielemans *et al.* (2021) pour évaluer la sécurité d'emploi du Nexgard Combo® chez des chattes reproductrices. Or, le NexGard Combo® est un produit topique antiparasitaire pour chats, composé d'une combinaison d'esafoxolaner, d'éprinomectine et de praziquantel et l'esafoxolaner est un composé purifié de S énantiomère de l'afoxolaner. Trente-deux Shorthair femelles, de fertilité prouvée antérieurement, ont reçu des doses mensuelles du solvant ou de la spécialité à une fois ou trois fois la dose maximale recommandée soit à la dose de 4,5, 31,1 et 1,5 mg/kg ou 13,5, 93,4, et 4,5 mg/kg d'esafoxolaner, praziquantel et éprinomectine respectivement. Après deux doses mensuelles, les femelles et les mâles, également de fertilité prouvée, ont cohabité pour accouplement pendant maximum 90 jours. Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe témoin et les groupes traités par NexGard® Combo en ce qui concerne l'indice d'accouplement, de conception (femelles gestantes) et l'indice de gestation (femelles avec des chatons vivants par femelle gestante). Dans le cadre de cette étude, NexGard® Combo administré mensuellement à des chattes reproductrices jusqu'à 3 fois la dose maximale recommandée, pendant la reproduction et la lactation, n'a pas eu d'impact sur les paramètres de reproduction femelle. Il est toutefois à noter que cette étude a été financée par Boehringer-Ingelheim et que certains auteurs étaient des employés de la firme (Tielemans *et al.*, 2021).

Concernant l'afoxolaner, au 19/09/22, 58 790 évènements de pharmacovigilance dans l'espèce canine sont rapportés dont 155 concernent la reproduction et dont 51 concernent les femelles reproductrices non gestantes. Il est à noter que 20 évènements peuvent s'être produits chez un mâle ou une femelle sans que cela ne soit précisé (EMA, 2022).

- 13 cas concernent l'utérus : 1 trouble du col de l'utérus, 8 métrites, 1 rupture utérine, 3 désordres utérins non identifiés.
- 26 cas concernent la vulve ou le vagin : 22 vulvovaginites, 4 hémorragies vaginales.
- 3 cas touchent le tractus reproducteur : 3 cas non identifiés.

- 5 cas concernent le cycle œstral : 2 non identifiés, 2 cas d'anoestrus, 1 cas de retour en chaleurs.
- 4 cas concernent le système hormonal et endocrine : 4 cas de pseudo-gestation.
- 20 cas dont il n'est pas précisé si l'évènement concerne une femelle ou un mâle : 5 cas d'infertilité et 15 cas de prurit génital.

Concernant l'afoxolaner, les données obtenues chez la chatte statueraient en faveur de la sécurité d'emploi chez la femelle reproductrice. Aucune donnée n'est toutefois disponible dans l'espèce canine.

- **Fluralaner**

Le **fluralaner** (Tableau 49) est une molécule particulièrement utile pour traiter les poux rouges. L'étude randomisée et en aveugle de Huyghe et al. (2017), a été conçue pour étudier la sécurité d'emploi de cette molécule vis-à-vis des performances de reproduction des poulets au triple de la dose recommandée (1,5 mg/kg) pendant le double de la durée recommandée (4 administrations avec un intervalle d'une semaine plutôt que 2 administrations). Aucune différence significative vis-à-vis des performances reproductrices, c'est-à-dire vis-à-vis du nombre d'œufs pondus par jour, le poids des œufs, le taux d'œufs viables après 7 jours d'incubation, l'éclosabilité ou encore le nombre, le poids et la viabilité des poussins éclos, n'a été recensée entre le groupe traité et le groupe contrôle. La conception de l'étude ne prévoyait pas la distinction des effets portant sur les performances reproductrices mâles ou femelles (Huyghe et al., 2017).

Concernant le fluralaner, sa reprotoxicité a été étudiée dans le dossier EPARS du BRAVECTO®. Quarante chiens Beagle adultes ont été traités sans fluralaner (10 femelles, 10 mâles) ou avec trois fois la dose recommandée par le fabricant (10 mâles et 10 femelles), 3 fois à 8 semaines d'intervalle dès 12 semaines (mâles) et 4 semaines (femelles) avant la date d'accouplement prévue. Le traitement a été poursuivi jusqu'au sevrage des chiots pour les femelles et jusqu'à la mise-bas pour les mâles. Aucun effet indésirable n'a été remarqué sur tous les individus de l'étude. Le nombre de chiots sevrés était équivalent dans le groupe témoin et dans le groupe traité. Par conséquent, il a été conclu que ce produit pouvait être administré sans danger chez les chiens et chiennes reproducteurs, chiennes gestantes ou allaitantes (EMA, 2013b).

Concernant le fluralaner, au 19/09/22, à l'échelle européenne, 19 628 cas de pharmacovigilance sont rapportés dont 426 concernent la fonction reproductrice. Cent huit de ces évènements concernent la fonction reproductrice femelle et 41 d'entre eux peuvent concerner des mâles ou des femelles sans précision (EMA, 2022).

- 47 cas se rapportent à la vulve ou au vagin : 37 vaginites et 12 hémorragies vaginales.
- 34 cas se rapportent à l'utérus : 23 métrites, 4 hémorragies utérines, 1 rupture utérine, 1 cas de spasmes utérins, 7 cas non identifiés.
- 1 cas se rapporte à l'ovaire : 1 cas d'ovaires kystiques.
- 15 concernant le tractus génital : 13 d'origine indéterminée, 2 néoplasies du tractus génital.
- 10 cas concernent l'équilibre hormonal et endocrine : 10 cas de pseudo-gestation.
- 1 cas concerne le cycle œstral : 1 cas de cycle œstral anormal sans plus de précision.
- 41 cas dont il est impossible de savoir s'il s'agit de cas de pharmacovigilance concernant des mâles ou des femelles : 10 cas de prurit du tractus génital, 31 cas d'infertilité.

En conclusion, les données obtenues chez les chiens n'ont pas montré d'atteinte de la fonction reproductrice femelle.

- **Sarolaner**

Aucun article concernant la sécurité d'emploi pour la fonction reproductrice femelle du **sarolaner** (Tableau 50) n'a été recensé.

Dans les trois dossiers EPARS des spécialités contenant du sarolaner et étant à destination de l'espèce canine, aucune étude visant à évaluer les effets du sarolaner sur la reproduction n'a été réalisée (EMA, 2015b ; EMA, 2017a ; EMA, 2019c).

Concernant le sarolaner, au 19/09/22, 27 393 évènements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine à l'échelle européenne. Trente-neuf d'entre eux concernent la fonction reproductrice et 9 concernent des femelles reproductrices non gestantes. Pour 2 évènements, il est impossible de dire si cela concerne des mâles ou des femelles (EMA, 2022).

- 2 cas concernent le cycle œstral : 2 cas de cycles œstraux anormaux sans davantage de précision.
- 2 cas concernent l'équilibre hormonal et endocrine : 2 cas de pseudo-gestation.
- 1 cas concerne les ovaires : 1 cas d'ovaires kystiques.
- 4 concernent la vulve ou le vagin : 1 vulvovaginite, 3 hémorragies vaginales.
- Pour 2 cas, il est impossible de préciser si cela concerne des mâles ou des femelles : 1 cas d'infertilité et 1 cas de prurit génital.

En conclusion, aucune donnée n'est disponible pour évaluer la sécurité d'emploi du sarolaner sur la fonction reproductrice femelle. Les données de pharmacovigilance ne laissent pas supposer d'atteinte majeure mais il convient de préciser que la population reproductrice est réduite dans l'espèce canine.

- **Lotilaner**

Aucun article concernant la sécurité d'emploi pour la fonction reproductrice femelle du **lotilaner** (Tableau 51) n'a été trouvé.

Les dossiers EPARS des deux spécialités à base de lotilaner et destinées à l'espèce canine (Credelio® et Credelio plus®) sont disponibles sur le site de l'EMA (EMA, 2015a). La même étude de reprotoxicité menée chez le rat est citée dans les deux dossiers EPARS.

Il s'agit d'une étude sur deux générations qui a été réalisée chez le rat pour étudier les effets du lotilaner à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/j sur les performances de reproduction. L'administration quotidienne du produit testé, pendant 10 semaines avant l'accouplement, a été bien tolérée. Après l'accouplement, les femelles ayant reçu la dose la plus élevée ont présenté un taux de gestation et d'implantation diminué. Ces effets étaient associés à un faible gain de poids corporel et à une faible consommation alimentaire. Après réduction de la dose à 20 mg/kg/j, leur taux de gestation a été amélioré. Cependant, la taille des portées restait faible. Il n'y a pas eu d'effets reproductifs négatifs évidents à des niveaux de dose inférieurs. Aucun des effets observés à 5 mg/kg/j n'a été considéré comme ayant une signification toxicologique, de sorte qu'une dose de 5 mg/kg/j a été considérée comme la NOEL de cette étude (EMA, 2017b ; EMA, 2021).

Concernant le lotilaner, au 19/09/22, 2 251 évènements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine à l'échelle européenne. Dix d'entre eux concernent la fonction reproductrice. Parmi ces 10 évènements, 5 concernent la fonction reproductrice femelle en dehors de la gestation (EMA, 2022).

- 3 cas concernent la vulve ou le vagin : 2 vulvovaginites.
- 2 cas concernent l'utérus : 1 trouble non identifié, 1 métrite.
- 1 cas de prurit génital pour lequel il est impossible de préciser si cela concerne un mâle ou une femelle

En conclusion, dans l'étude disponible menée chez le rat, lors d'un traitement à une dose allant jusqu'à 5 mg/kg/j pendant 10 semaines, aucun effet reproductif n'a été observé. En l'absence de maternotoxicité, un effet reprotoxique faible a été observé à la dose de 20 mg/kg/j se traduisant par une réduction de la taille des portées.

B. Les phénylpyrazolés

• *Fipronil*

Le **fipronil** (Tableau 52) est une molécule particulièrement répandue dans les spécialités destinées à l'espèce canine dans l'optique de protéger contre l'infestation de puces.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant du fipronil et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

La sécurité d'emploi du fipronil pour les femelles reproductrices a été évaluée chez le poisson. Dans l'étude de Bencic et al. (2013), des poissons (*Pimephales promelas*) ont été exposés pendant 21 jours à une concentration de 0, 0,05, 0,5 ou de 5,0 µg/L de fipronil afin d'étudier sa toxicité pour la reproduction dans cette espèce. L'exposition continue jusqu'à 5 µg/L n'a pas eu d'effet significatif concernant la fécondité (la fécondité cumulative moyenne, le nombre de ponte par paire de poissons et le nombre d'œufs produits), les taux hormonaux (testostérone et oestrogène), la production de stéroïdes sexuels *ex vivo* et les lésions histologiques des organes sexuels. Dans les ovaires, plusieurs exemples d'atrésie accrue des ovocytes ont toutefois été notés. Cependant, la masse des gonades, l'indice gonadosomatique et le stade histologique des gonades étaient tous significativement différents chez les femelles exposées à du fipronil à la concentration de 0,5 µg/L par rapport à celles exposées à 5,0 µg/L. En revanche, il n'y avait pas d'autres effets significatifs sur ces mesures chez les témoins ou dans les autres groupes traités, que ce soit chez les mâles ou les femelles. Dans l'ensemble, ces résultats n'appuyaient pas l'hypothèse de l'existence d'effets indésirables sur la reproduction des poissons (Bencic *et al.*, 2013).

Chez des rates reproductrices, Tingle et al. (2003) ont montré que lors d'une utilisation chronique, le fipronil avait des effets reprotoxiques. Après un traitement à la posologie de 28,40 mg/kg/j de fipronil, une diminution de la taille des portées, du poids corporel, de l'index de fertilité, du nombre d'animaux s'accouplant, de la survie embryonnaire post-implantation et de la viabilité des nouveau-nés a été mise en évidence. La dose de 28,40 mg/kg/jour est la plus faible dose à partir de laquelle des effets reprotoxiques ont été observés dans cette étude (Tingle et al., 2003).

Une autre étude a été menée chez le rat. Ohi et al. (2004) ont cherché à étudier les éventuels effets indésirables sur la reproduction de l'utilisation ponctuelle du fipronil (Frontline® TopSpot™)

chez des rats femelles Wistar. Pendant le proestrus, les rats femelles ont été divisés en deux groupes et traités localement avec une solution saline ou du fipronil (dose unique de 70 mg/kg). Pour l'analyse hormonale, cinq à six animaux de chaque groupe ont été sacrifiés 0, 24, 48, 72 ou 96 h après le traitement. Le taux plasmatique de progestérone a augmenté alors que celui d'œstradiol a diminué de manière significative 96 h après le traitement chez les animaux traités au fipronil par rapport aux témoins (Ohi *et al.*, 2004).

Dans une autre étude de la même équipe, des femelles ayant un cycle reproducteur régulier ont été traitées avec deux niveaux de dose de fipronil (70 mg/kg ou 280 mg/kg) ou avec une solution saline par administration topique unique. A la suite du traitement, le déroulement du cycle oestral a été surveillée quotidiennement chez chaque individu par l'évaluation cytologique d'un frottis vaginal pendant 20 jours. Le traitement au fipronil a perturbé le cycle sexuel des rates en l'allongeant de manière dose-dépendante. Cet allongement de la durée du cycle reproductif faisait suite à un dioestrus persistant. En revanche, la cyclicité n'a pas été perturbée chez tous les animaux contrôles (Ohi *et al.*, 2004).

Concernant le fipronil, au 19/07/22, 20 891 évènements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine dont 38 concernent l'appareil reproducteur et notamment 1 touchant de manière indéterminée les deux sexes et 8 touchant les femelles (EMA, 2022).

- 1 pouvant concerner les femelles et les mâles : 1 cas d'infertilité.
- 6 affectant la vulve ou le vagin : 4 vulvovaginites, 2 hémorragies vulvaires.
- 1 touchant l'utérus : 1 trouble de l'utérus non identifié
- 1 touchant le système endocrine : 1 pseudo-gestation

En conclusion, malgré l'absence de signe de toxicité pour la reproduction chez le poisson, une altération du cycle œstral et de l'équilibre hormonal a été observée chez la souris après l'application topique de fipronil. L'application de la molécule à des rats a également induit une reprotoxicité bien qu'une toxicité systémique était suspectée dans cette étude.

• **Pyriprole**

Le **pyriprole** (Tableau 53) est moins répandu dans les spécialités vétérinaires à destination de l'espèce canine puisqu'on en trouve que dans le PRAC-TIC®.

Dans le dossier EPARS de la spécialité PRAC-TIC®, les effets toxiques du pyriprole sur la reproduction ont été étudiés dans deux études, une étude de reproduction sur une génération et une étude de développement prénatal (tératogénicité). L'étude de reproduction sur une génération a été conçue pour fournir des informations générales concernant les effets du pyriprole sur les performances de reproduction des mâles et des femelles. Une augmentation de la perte post-implantation et postnatale, une réduction du poids corporel des ratons, une réduction du poids du cerveau et un début de développement retardé n'ont été observés qu'à des doses entraînant une toxicité parentale significative (15 mg/kg) (EMA, 2006).

Concernant le pyriprole, au 19/09/22, 362 évènements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine. Deux d'entre eux concernent la fonction reproductrice mais aucun ne concerne les femelles reproductrices non gestantes au moment du traitement (EMA, 2022).

En conclusion, les données sont rares concernant la sécurité d'emploi du pyriprole pour les femelles reproductrices. La seule étude disponible stipule qu'à une dose n'engendrant pas de maternotoxicité, aucune reprotoxicité n'est attendue chez le rat.

C. Les pyréthrinoïdes

• Perméthrine

La **Perméthrine** (Tableau 54) est une molécule fréquemment utilisée dans le contrôle des parasites externes des carnivores domestiques. Aucun des RCP n'évoque l'impact potentiel de cette molécule sur la fertilité des femelles reproductrices.

Des dossiers EPARS sont disponibles pour les spécialités Activyl Tick Plus® et Vectra 3D® uniquement (EMA, 2015a). Chez le rat, la NOEL a été fixée à 170 mg/kg/j. Chez la souris, elle a été fixée à 5 mg/kg/j (EMA, 2012). Dans le dossier EPARS du Vectra 3D®, il est stipulé qu'il n'y a pas eu de changement lié au traitement concernant les performances reproductrices lors d'un traitement à base de perméthrine (EMA, 2013c)

Plusieurs études cherchent toutefois à évaluer le potentiel impact de la perméthrine sur la fonction reproductrice des femelles.

Les activités œstrogéniques de la perméthrine *in vivo* ont été examinées sur des rats femelles immatures traités avec de la perméthrine sous-cutanée (10 à 800 mg/kg) pendant 3 jours par Kim et al. (2004). Ce traitement a été à l'origine d'une augmentation significative du poids relatif de l'utérus aux doses de 200 et de 800 mg/kg. De plus, l'augmentation du poids de l'utérus induite par la perméthrine a été inhibée par l'administration simultanée d'un anti-œstrogène. Ces données suggéraient que la perméthrine avait un effet mimant l'action des œstrogènes sur ces rates (Kim et al., 2004).

A des doses plus faibles, l'interaction de trois pyréthrinoïdes (esfenvalérate, fenvalérate et perméthrine) avec les mécanismes médiés par les récepteurs aux androgènes (AR) et les récepteurs aux œstrogènes (ER) a été évaluée à l'aide d'essais *in vivo*. Les effets potentiels de ces pyréthrinoïdes médiés par l'ER ont été évalués au moyen d'un test utéro-trophique de 3 jours en utilisant des rates ovariectomisées. Aucune augmentation du poids de l'utérus n'a été observée après une exposition orale à la perméthrine (37,5, 75 ou 150 mg/kg/j). Les auteurs ont conclu que la perméthrine ne provoquait pas d'effets indésirables (anti-) androgènes ou œstrogéniques à des doses inférieures à celles provoquant une toxicité systémique (Kunimatsu *et al.*, 2002).

Kotil et Yön (2015) ont étudié les effets de l'utilisation de la perméthrine sur les cellules ovariennes de 24 rats femelles adultes. Un groupe de rates témoins a été traité avec une solution saline, un autre groupe a été traité avec de la perméthrine à la posologie de 20 mg/kg/jour, et enfin, un dernier groupe a été traité avec de la perméthrine à la dose de 40 mg/kg/jour par gavage pendant 2 semaines. La morphologie des follicules primordiaux, primaires, secondaires et de Graaf, des corps jaunes et du cortex des ovaires était normale chez les animaux témoins. Dans les groupes expérimentaux, bien que la morphologie des cellules folliculaires et lutéales était normale, des follicules atrophiques et dégénérés ainsi que des ovocytes dégénérés étaient observables. Une perte de la cohésion cellulaire et une pycnose des cellules de la granulosa étaient visibles dans les groupes expérimentaux. Des lésions dose-dépendantes de vacuolisation et de réduction des contacts cellulaires ont été détectées dans la couche des cellules lutéales. Une augmentation dose-dépendante de l'intensité de la coloration par immuno-marquage de la caspase-3 a été détectée

dans les follicules atrésiques et les follicules en croissance témoignant d'une augmentation de l'activité apoptotique. Cette différence n'était toutefois significative qu'à la dose la plus haute (Kotil et Yön, 2015).

Petr et al. (2013) ont évalué l'impact de la perméthrine sur la maturation ovocytaire en évaluant la vitesse de passage aux différentes phases méiotiques *in vitro* d'ovocytes de porc à différents niveaux de compétence. Les ovocytes ont été mis en culture dans un milieu contenant des pyréthriinoïdes ayant une action anti-calcineurine comme la deltaméthrine, des inhibiteurs non-pyréthriinoïdes de la calcineurine ou encore de la perméthrine à des concentrations de 0,10, 25, 50 et 100 mM. Les pyréthriinoïdes n'inhibant pas la calcineurine comme la perméthrine, contrairement aux pyréthriinoïdes ayant une action anti-calcineurine ou les inhibiteurs de la calcineurine non-pyréthriinoïdes, n'ont pas eu d'effet sur la maturation des ovocytes de porc que ces derniers soient entièrement ou incomplètement développés (Petr *et al.*, 2013).

Enfin, une étude a été menée chez des génisses par Dohlman et al. (2016). Chez des génisses subissant un protocole de super-ovulation puis inséminées avec du sperme congelé, le nombre total d'embryons, la qualité des embryons ou le nombre d'embryons transférables ne différaient pas entre les individus traités avec de la perméthrine pour-on au début du protocole et les témoins. Ainsi, la fécondabilité n'était pas affectée par le traitement dans cette étude. Toutefois, le nombre total d'ovocytes non fécondés était plus important chez les animaux du groupe contrôle. Les génisses traitées à la perméthrine avaient tendance à avoir moins de progestérone totale et de progestérone par corps jaune au moment de la récupération des embryons. En revanche, le traitement n'a induit aucune différence concernant le niveau d'œstradiol (Dohlman *et al.*, 2016a).

Concernant la perméthrine, au 19/09/22, 6 512 évènements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine. Trente-deux d'entre eux concernent le système reproducteur et 11 de ces évènements sont rapportés chez des femelles (EMA, 2022).

- 6 cas touchent la vulve ou le vagin : 6 vulvovaginites.
- 4 cas touchent l'utérus : 2 métrites, 2 troubles utérins non identifiés.
- 1 cas touche le tractus reproductif : 1 cas de néoplasie du tractus génital.
- Pour 2 cas, il est impossible de savoir si cela touche des mâles ou des femelles : 2 cas de prurit génital.

En conclusion, la perméthrine n'induirait pas d'effet anti-calcineurine sur les ovocytes en cours de maturation chez le porc et n'altérerait donc pas leur maturation mais elle augmenterait l'activité apoptotique et de ce fait, le nombre de follicules atrésiques sans affecter la fécondabilité. Les données sur l'existence d'un effet oestrogénique sont inconstantes.

- ***Deltaméthrine***

La **Deltaméthrine** (Tableau 55) est une molécule utilisée dans les colliers antiparasitaires pour chiens. Plusieurs études sont disponibles pour étudier l'impact de la molécule sur la fonction reproductrice femelle du poisson zèbre, de la souris et du rat.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la deltaméthrine et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Chez le poisson, Petrovici et al. (2020) ont montré qu'un traitement à base de deltaméthrine avait un impact sur les cellules ovariennes. Après exposition à la deltaméthrine à la concentration de 0,25, 0,5, 1 et 2 µg/L pendant 15 jours, une augmentation du taux d'ovocytes atrésiques (24,53% contre 12,5%) ainsi qu'un nombre légèrement diminué d'ovocytes prévitellogéniques et vitellogènes ont été mis en évidence chez des poissons zèbres. Le nombre de follicules primaires et secondaires, ainsi que le nombre de corps jaunes, ont diminué de manière significative. Des altérations dégénératives des ovocytes aux différents stades ont été repérées avec notamment une fragmentation cytoplasmique et un repliement modéré de la membrane folliculaire. Les lésions observées étaient dose-dépendantes. L'ovogenèse et la viabilité des ovocytes étaient alors réduites. Les cellules folliculaires se détachaient de la zone radiée et se vacuolisaient. Leur cytoplasme se fragmentait puis, avec l'augmentation des doses, les nucléoles devenaient pycnotiques. Des corps apoptotiques apparaissaient et l'enveloppe nucléaire était détruite. La présence de lipofuscine, un pigment jaune-brun lié au vieillissement et à la sénescence des cellules, qui se forme préférentiellement dans les lysosomes par la peroxydation des acides gras, a également été corrélée à l'arrêt de la croissance temporelle des cellules. Son accumulation dans les ovaires des femelles exposées au toxique était dose-dépendante et témoignait de l'accumulation de lipides dégradés suite à l'atrésie ovocytaire (Petrovici *et al.*, 2020).

Chez des souris, l'étude de Makarov et al. (2020), évoquait une altération de la fertilité suite au traitement à base de deltaméthrine. Les animaux, mâles et femelles, ont été baignés conformément aux recommandations d'utilisation du fabricant avec une préparation contenant de la deltaméthrine deux fois à 10 jours d'intervalle. Les souris ont été accouplées 14, 40 et 64 jours après l'administration du produit. Afin d'évaluer la fertilité, le pourcentage de naissance a été pris en compte. Au premier accouplement des souris, 14 jours après l'administration du produit, le pourcentage de naissances était nul, et au troisième accouplement, qui a eu lieu 64 jours après l'administration du produit, ce pourcentage a augmenté jusqu'à 66 %. La fertilité des souris était donc progressivement restaurée. D'ailleurs, au cours des différents accouplements, une amélioration progressive de la taille des portées a été observée jusqu'à atteindre la taille des portées habituellement observée chez la souris (Makarov *et al.*, 2020).

De plus, des données sont disponibles chez le rat. La deltaméthrine était suspectée d'être un perturbateur endocrinien. Aussi un impact de cette molécule sur les mécanismes médiés par l'œstrogène a été recherché dans l'étude de Andrade et al. (2005). Après l'administration orale pendant 3 jours de deltaméthrine à la posologie de 2 ou de 4 mg/kg/j à des rats femelles traités aux œstrogènes, une potentielle activité anti-œstrogénique a été recherchée en suivant le poids de l'utérus. La deltaméthrine n'a pas été en mesure de bloquer l'action utérotrrophique dans les groupes traités aux œstrogènes (Andrade *et al.*, 2002a). La même conclusion a été tirée lorsque la deltaméthrine était administrée avec de l'endosulfan à des rats femelles en cours de développement. De plus, le délai de l'ouverture vaginale, un marqueur de la puberté, le délai avant le premier œstrus ainsi que la régularité du cycle œstral n'ont pas été impactés par le traitement (Presibella *et al.*, 2005).

En revanche, dans l'étude de Narayan (2019), après le traitement à la posologie de 3 mg/kg/j de deltaméthrine de femelles à partir du 22^e jusqu'au 42^e jour de vie, l'âge d'ouverture vaginale a été retardé. Cet effet n'a pas été observé aux doses les plus faibles testées soit à 0,3 ou 1 mg/kg/jour. De plus, Narayan a montré qu'après ce traitement, une augmentation dose-dépendante de l'œstradiol était visible alors que les taux d'hormones thyroïdiennes étaient réduits (Narayan, 2019).

En revanche, dans l'étude de Makircha et al. (2018), le traitement à base de deltaméthrine à la dose de 0,00256 g/kg pendant 28 jours, a certes induit une modification de la balance hormonale mais les taux de FSH, de progestérone et d'œstradiol étaient significativement diminués sans toutefois que le niveau de LH ne soit affecté. De plus, dans cette étude, le niveau de malondialdéhyde (MDA), marqueur de la peroxydation lipidique, dans les tissus ovariens était augmenté témoignant de l'oxydation des tissus ovariens. D'ailleurs, une diminution du taux de diverses enzymes antioxydantes (CAT, SOD, GPx, GSH et GST) a été mesurée dans les tissus ovariens suite au traitement à base de deltaméthrine (Mekircha *et al.*, 2018). Les lésions observées pourraient donc être liées à une oxydation des tissus ovariens.

Un impact sur les cellules ovariennes a également été mis en évidence par Ali et Farzaneh (2014) chez le rat. Chez des rates traitées à la deltaméthrine à la posologie de 2,5, 5 ou 10 mg/kg, le nombre de follicules initiaux et de corps jaunes a diminué significativement. Aux deux plus fortes doses de traitement, le nombre de follicules atresiques a également augmenté (Ali et Farzaneh, 2014).

Enfin, l'impact des pyréthroïdes dont la deltaméthrine sur la maturation, c'est-à-dire la vitesse de passage aux différentes phases méiotiques, *in vitro* d'ovocytes de porc à différents niveaux de compétence méiotique a été étudié par Petr et al. (2013). Des ovocytes en croissance de différentes catégories de taille ont été obtenus après dissection de la surface des ovaires et placés sur un milieu de culture. Les ovocytes ont été libérés de leurs follicules en ouvrant la paroi folliculaire à l'aide de la pointe d'une aiguille. Le diamètre interne des ovocytes (sans la zone pellucide) a été mesuré avec un micromètre oculaire et ils ont été mis en culture dans un milieu contenant de la deltaméthrine à des concentrations de 0,10, 25, 50 et 100 mM ou des inhibiteurs non pyréthroïdes de la calcineurine (cyclosporine A et hyménistatine). Aux concentrations testées, la deltaméthrine n'a pas eu d'effet significatif sur la viabilité des ovocytes ni sur la dégénérescence ovocytaire. La deltaméthrine a par contre significativement affecté la maturation méiotique. Les effets dépendaient du stade de compétence méiotique des ovocytes. Dans les ovocytes de porc entièrement développés avec une compétence méiotique complète, la maturation *in vitro* a été retardée alors que la maturation d'ovocytes de porc en croissance avec une compétence méiotique partielle a été induite. Les mêmes effets étaient observés lors d'adjonction d'inhibiteurs de la calcineurine non pyréthroïdes. De plus, les pyréthroïdes n'inhibant pas la calcineurine comme la perméthrine n'ont pas eu d'effet sur la maturation des ovocytes de porc. L'effet significatif des pyréthroïdes sur la maturation des ovocytes de mammifères dans des conditions *in vitro* suggérait que l'exposition à ces substances pouvait affecter la fertilité des personnes ou des animaux (Petr *et al.*, 2013) en agissant sur la calcineurine.

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible pour la deltaméthrine au 19/09/22 (EMA, 2022).

En conclusion, *in vitro*, la deltaméthrine exercerait une action anti-calcineurine engendrant une altération de la maturation ovocytaire mais provoquerait, *in vivo*, une augmentation de l'apoptose ovocytaire avec une recrudescence d'ovocytes atresiques. La balance hormonale et la fertilité seraient impactées par le traitement bien que les résultats des études soient parfois contradictoires.

- **Fluméthrine**

Aucun article concernant la sécurité d'emploi pour la fonction reproductrice femelle de la **fluméthrine** (Tableau 56) n'a été recensé.

Le dossier EPARS de la seule spécialité contenant de la fluméthrine n'est pas disponible (EMA, 2015a).

Au 19/09/22, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible pour la fluméthrine (EMA, 2022).

En conclusion, aucune donnée n'est disponible concernant la sécurité d'emploi de la fluméthrine chez les femelles reproductrices.

- **Tétraméthrine**

La **tétraméthrine** (Tableau 57) est une molécule anti-parasitaire présente dans certaines spécialités à destination de l'espèce canine.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la tétraméthrine et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Chez le rat, la tétraméthrine, contrairement à la deltaméthrine pourrait avoir des effets néfastes sur le développement reproducteur femelle. Dans le test utéro-trophique utilisant des rats femelles Sprague-Dawley de 18 jours mené par Kim et al. (2005), un traitement sous-cutané avec de la tétraméthrine (5 à 800 mg/kg/jour) pendant 3 jours a entraîné une diminution significative des poids absolu et relatif de l'utérus. Le traitement avec de l'œstrogène (3 µg/kg) de rats femelles immatures pendant 3 jours a augmenté les niveaux d'Acide ribonucléique messager (ARNm) de CaBP-9k utérine (environ 3,5 fois par rapport au témoin). Cependant, la tétraméthrine a réduit les niveaux de cet ARNm. Cette baisse était statistiquement significative à une dose de 10 mg/kg. La co-administration de tétraméthrine avec l'œstrogène a inhibé l'élévation œstrogène-dépendante des niveaux d'ARNm de CaBP-9k. De plus, la tétraméthrine a également inhibé les augmentations de poids vaginaux produites par l'œstrogène. Ces résultats suggéraient que la tétraméthrine pouvait exercer des effets de perturbation endocrinienne sur les rats femelles par une action anti-œstrogénique (Sun Kim *et al.*, 2005).

Dans une étude de reproduction périnatale et postnatale menée par Marettova et al. (2017) sur une génération, chez le rat, aucune modification du taux de gestation à 1 000 mg/kg malgré un effet inhibiteur léger sur l'ovulation à cette dose n'a été montrée (Marettova *et al.*, 2017).

De plus, aucune différence en terme de lésions histologiques ovariennes n'a été remarquée entre les rates traitées avec différentes combinaisons d'insecticides, de piperonyl butoxide et de tétraméthrine par voie cutanée pendant 14 jours et celles n'ayant pas reçu de tétraméthrine bien que des lésions dégénératives des cellules de la granulosa étaient visibles dans certains ovaires (Yavuz *et al.*, 2010).

Pourtant, dans l'étude de Nguyen et al. (2022), lorsque la tétraméthrine a été administrée à la posologie de 50 mg/kg/j pendant 30 jours, les résultats ont montré que la tétraméthrine modifiait le cycle œstral des rates en diminuant les niveaux de LH, de FSH, de la progestérone, de l'œstrone et de l'œstradiol tout en augmentant le niveau de testostérone. Ces effets étaient partiellement contrés lors de la co-administration d'acide lobarique par compétition avec la tétraméthrine sur le récepteur de la GnRH (Nguyen *et al.*, 2022).

Au 19/09/22, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible pour la tétraméthrine (EMA, 2022).

En conclusion, la tétraméthrine engendrerait des effets anti-oestrogéniques et pourrait perturber la balance hormonale impactant ainsi l'ovulation à forte dose.

D. Les oxadiazines

- **Indoxacarbe**

Deux spécialités destinées aux chiens contiennent de l'**indoxacarbe** (Tableau 58). Les dossiers EPARS de ces deux spécialités sont disponibles sur le site de l'EMA (EMA, 2015a). Le tableau suivant réunit les études de reprotoxicité menées avec de l'indoxacarbe :

Tableau 3 - Etudes de reprotoxicité femelle concernant l'indoxacarbe

Type d'étude	Animaux	Voie et dose	Conclusion
Etude de reprotoxicité sur deux générations (EMA, 2011a ; Marrs, 2012 ; EMA, 2012)	Rat	20, 60 ou 100 ppm par voie orale par jour	Pas d'effet sur la fertilité jusqu'à la dose maximale c'est-à-dire 6,7 mg/kg/j. Aucun signe de toxicité dans la première génération. Aucun effet sur la fonction gonadique, sur le cycle sexuel des femelles et sur le comportement reproductif n'a été mis en évidence dans les deux générations.
Evaluation de la toxicité subaigüe (Kumar et Kumar, 2017)	Rats	3,1 et 6,2 mg/kg pendant 14 et 28 jours	Aucun changement du poids relatif des organes (utérus, ovaires, glande surrénale, cœur et reins) dans les deux schémas de traitement contrairement à la rate.
Etude de reprotoxicité de la période pré-accouplement à la fin de la lactation (EMA, 2011a)	Chat et leur progéniture	0 ou 75 mg/kg à intervalle de 28 jours par voie topique	Augmentation du nombre de pertes précoces et réduction de la taille des portées
Etude de reprotoxicité au triple de la dose recommandée (Indoxacarbe et perméthrine) (EMA, 2012)	Chien	0 ou triple de la dose recommandée à 28 jours d'intervalle par voie topique	Réduction du ratio de petits vivants.

Concernant l'indoxacarbe, au 19/09/22, 376 évènements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine. Trois évènements concernent la reproduction mais 1 seul concerne la fonction reproductrice femelle. Dans ce cas, le problème touche l'utérus puisqu'il s'agit d'un cas de métrite (EMA, 2022).

En conclusion, les données disponibles chez le chien et chez le chat ne sont pas en faveur de l'utilisation de cette molécule chez les femelles reproductrices. Toutefois, ces deux

études ont été réalisées au triple de la dose, il conviendrait d'avoir des données sur l'utilisation à la posologie recommandée.

E. Les foramidines

- ***Amitraze***

Plusieurs études non publiées évaluent l'impact de l'**amitraze** (Tableau 59) sur la reproduction de la souris, du rat et des bovins. Le dossier EPARS de l'Ectodex® n'est pas disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Chez la souris, l'exposition à l'amitraze a été associée à une diminution de la consommation alimentaire, une diminution du poids corporel mais une prolongation du pro-œstrus et un raccourcissement du dioestrus. Ces études ne satisfaisaient pas les exigences fixées par les directives de l'Agence de Protection de l'Environnement (EPA), ainsi, leurs résultats ne peuvent être utilisés à des fins réglementaires (del Pino et al., 2015).

Chez la rate, l'exposition à l'amitraze a, quant à elle, été associée à un œstrus prolongé (del Pino et al., 2015).

Dans l'étude de Lim et al. (2010), de l'amitraze a été administré à la dose de 0, 1,5, 4,5 ou 13 mg/kg/j dans de l'eau de boisson à des rats mâles pendant 2 semaines avant l'accouplement jusqu'à la fin des 14 jours de la période d'accouplement et aux femelles deux semaines avant l'accouplement jusqu'au 4^e jour de lactation. Il n'y a eu aucun effet indésirable du traitement sur l'indice d'accouplement, le temps pré-coïtal et l'indice de gestation à aucune des doses testées. Les femelles étaient sacrifiées quatre jours après la mise-bas. Aucune lésion macroscopique des organes reproducteurs n'a été notée chez les femelles. Aucune différence significative n'a été trouvée dans les poids absolu et relatif des ovaires ainsi que dans le nombre de sites d'implantation entre les groupes de contrôle et de traitement. De même, aucun changement histopathologique n'a été observé dans les ovaires pour chacune des doses testées (Lim *et al.*, 2010).

Dans l'étude de Cooper et al. (1999), suite à une exposition aiguë de rats femelles, l'amitraze et le chlordiméforme bloquaient le pic de LH. Le blocage du pic de LH se produisait lorsque le composé était administré en une seule dose pendant la période du pro-œstrus, juste avant le début de l'activité neurale responsable du déclenchement de ce pic. Un tel blocage se traduisait par l'apparition retardée de ce pic dans l'après-midi du lendemain, soit avec un retard d'environ 24 h. Ce retard a repoussé l'ovulation, impactant de ce fait la fertilité femelle. L'hypothèse explicative principale évoquée par les auteurs reposait sur l'activité antagoniste a-noradrénergiques des deux molécules administrées. Or, un retard dans l'apparition du pic de LH signifie que les effets induits par la LH ont lieu à un moment ultérieur lorsque l'ovocyte et le follicule pourraient avoir commencé à dégénérer. Un tel retard ovulatoire a affecté la gestation en réduisant le nombre total de sites d'implantation observés au 20^e jour de la gestation ainsi que la taille de la portée sans toutefois altérer le nombre de corps jaunes et le comportement d'accouplement. Une des hypothèses explicatives avancées par les auteurs était que le retard ovulatoire pourrait avoir provoqué une lutéinisation folliculaire avec une diminution de la libération d'ovules, une diminution du pourcentage d'ovules fécondés ou une augmentation des pertes pré- ou post-implantatoires (Cooper *et al.*, 1999).

Des données *in vitro* sont disponibles chez la vache. Dans l'étude de Nikoloff et al. (2021), dans des cellules du cumulus bovines exposées à de l'amitraze à la concentration de 25 µg/ml, l'amitraze a induit une apoptose cellulaire et des lésions nécrotiques. Des ovocytes dégénérés

étaient visibles dès la concentration de 15 µg/ml d'amitraze. Aucun des paramètres de stress oxydatif (la teneur en glutathion, l'activité enzymatique de la superoxyde dismutase et la peroxydation lipidique) évalués n'a montré de différences significatives (Nikoloff *et al.*, 2021).

De même, dans l'étude de Young *et al.* (2005), des cellules de granulosa humaines ont été cultivées dans des plaques à puits avec de l'amitraze (1, 10, 50 et 100 µg/ml) pendant 2, 4, 6, 24, 48 ou 72 h d'exposition. L'amitraze n'a pas été cytotoxique pour ces cellules à des concentrations de 1, 10 ou 50 µg/ml pour des expositions de 2 à 72 h. En revanche, la plus forte concentration d'amitraze testée a augmenté le taux d'apoptose de manière significative après plus de 24 h d'exposition. De plus, l'amitraze a eu tendance à diminuer la quantité de progestérone produite par les cellules de la granulosa pendant les périodes d'exposition de 2, 4 et 6 h, mais une forte variation biologique a obscurci les résultats (Young *et al.*, 2005).

Concernant l'amitraze, au 19/09/22, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible (EMA, 2022).

En conclusion, l'amitraze provoquerait un retard dans le pic de LH et dans l'ovulation provoquant une lutéinisation plus précoce des follicules alors moins aptes à l'ovulation et donc à la fécondation. Toutefois, des résultats inconstants concernant l'impact de l'amitraze sur le nombre de sites d'implantation sont observés. Des modifications de la durée du cycle œstrale seraient engendrées par la molécule qui serait cytotoxique pour les ovocytes *in vitro*.

F. Les spinosymes

• *Spinosad*

L'innocuité du **spinosad** (Tableau 60) pour les femelles reproductrices a été évaluée chez le rat et le chien.

Le dossier EPARS de la seule spécialité contenant du spinosad et destinée à l'espèce canine, le Comfortis®, est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Une étude de reproduction sur deux générations a été menée chez le rat afin d'évaluer la toxicité parentale, reproductive et néonatale potentielle du spinosad après une exposition par voie orale. Dans cette étude, rapportée dans le dossier EPARS du Comfortis®, des groupes de 30 rats ont reçu des régimes alimentaires fournissant quotidiennement 0, 3, 10 ou 100 mg/kg de spinosad pendant deux générations successives. Après 10 semaines d'exposition alimentaire, la première génération a été accouplée deux fois pour produire deux portées (F1a et F1b). Après le sevrage, des groupes de 30 rats établis parmi les portées ont reçu des régimes contenant du spinosad pendant 12 semaines et ont été accouplés pour produire la génération F2. L'administration de spinosad à des rats à la dose de 100 mg/kg/jour sur 2 générations a produit une toxicité parentale et des effets sur la progéniture. Ce traitement a affecté la taille des portées, la survie néonatale et le poids corporel des ratons. Les indices de fertilité mâle et femelle étaient réduits dans les groupes traités mais aucun n'atteignait le seuil de la significativité et les résultats obtenus restaient dans le scope des données obtenues dans d'autres études de laboratoire. De ce fait, ces différences n'ont pas été considérées comme liées au traitement. Les doses sans effet toxique observé étaient de 10 mg/kg/jour pour la toxicité parentale, reproductive et développementale. Ces NOEL sont proches de la plage des doses thérapeutiques recommandées pour les chiens (bien qu'il existe des différences dans les régimes posologiques, c'est-à-dire une dose unique chez les chiens une fois toutes les quatre semaines, une dose quotidienne chez les animaux de laboratoire) (Hanley *et al.*, 2002 ; EMA, 2011b).

Dans l'étude de Yano et al. (2002), après un traitement à la posologie de 0, 3,0, 12,0, 30,3, ou de 62,8 mg/kg/jour pendant 13 semaines ou pendant 2 ans, aucune lésion histologique de l'utérus, de l'oviducte et du vagin n'a été visualisée sauf une vacuolisation des macrophages après une exposition de plus d'un an à une dose supérieure à 12 mg/kg/j (Yano *et al.*, 2002).

Enfin, une étude de toxicité pour la reproduction chez le chien a été présentée dans le dossier EPARS du COMFORTIS® (EMA, 2011b). L'étude comprend trois groupes de chiens de taille égale tels que le premier n'a pas été traité, le second a été traité à la dose recommandée et le dernier au triple de la dose recommandée à intervalles mensuels pendant 6 mois. Cette durée de traitement couvrait la période de 2 mois précédant l'accouplement jusqu'au sevrage. Des vomissements ont été observés chez environ la moitié des chiennes traitées, dans chacun des groupes de dose, dans l'heure suivant l'administration. L'étude a révélé des pertes précoces chez les chiennes traitées, mais aucune conclusion définitive n'a pu être tirée en raison de la petite taille de l'échantillon (EMA, 2011b).

Concernant le spinosad, au 19/09/22, 5 766 cas de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine et 132 cas sont rapportés chez des chiennes reproductrices non gestantes (EMA, 2022) :

- 6 cas touchent le cycle œstral : 2 cas d'œstrus anormal sans davantage de précision, 1 cas d'ancœstrus, 4 cas de subœstrus.
- 1 cas touche l'équilibre hormonal et endocrinien : 1 cas de pseudo-gestation.
- 5 cas touchent le tractus reproductif femelle : 5 cas d'affections du tractus génital sans davantage de précision,
- 1 cas touche les ovaires : 1 cas d'ovaires kystiques.
- 20 cas touchent l'utérus : 1 prolapsus utérin, 6 troubles utérins non précisés, 15 cas de métrite.
- 10 cas touchent la vulve ou le vagin : 10 cas de vulvovaginite.
- 31 cas d'infertilité dont il n'est pas précisé s'il s'agit de mâles ou de femelles.

En conclusion, les données ne seraient pas en faveur d'une atteinte de la fonction reproductrice femelle bien qu'il existe des différences dans le régime posologique entre l'administration faite en pratique et celle effectuée dans les études rapportées. On regrette également que la taille de l'échantillon dans l'étude menée chez le chien limitait l'utilisation de ses résultats.

G. Les néonicotinoïdes

• *Imidaclopride*

L'innocuité de l'**imidaclopride** (Tableau 61) pour les femelles reproductrices a été évaluée chez le rat.

Seul le dossier EPARS de l'Advocate® est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Dans le dossier EPARS, le demandeur a fourni une étude de reproduction menée sur plusieurs générations de rats recevant 100, 250 ou 700 mg /kg d'aliment d'imidaclopride.

L'imidaclopride n'a induit aucun effet sur les paramètres de reproduction jusqu'au plus haut niveau d'inclusion dans l'aliment équivalent à 56 mg/kg de poids corporel. La NOEL dérivé de cette étude était de 250 mg d'imidaclopride/kg d'aliments ce qui équivalait à environ 20 mg/kg/jour (EMA, 2009).

D'autres études de reprotoxicité ont été menées chez le rat. Dans une étude de toxicité reproductive rapportée dans la revue de la littérature de Marrs (2012), deux générations de rats ont été traitées avec de l'imidaclopride à des doses allant de 40 à 90 mg/kg/jour puis jusqu'à 100 mg/kg/jour pendant la lactation. Aucun effet reprotoxique induit par le traitement n'a été mis en évidence au cours de l'étude (Marrs, 2012).

Kapoor et al. (2011) ont étudié l'impact d'un traitement à base d'imidaclopride sur la morphologie ovarienne, le niveau hormonal et les enzymes antioxydantes chez des rats femelles après 90 jours d'exposition orale à la posologie de 5, 10 ou 20 mg/kg/jour. L'administration orale répétée d'imidaclopride à la dose de 5 et 10 mg/kg/j n'a produit aucune mortalité pendant l'exposition. Les symptômes de toxicité légère à importante, ainsi qu'une diminution significative du gain de poids étaient chez les rats exposés à la plus forte dose (20 mg/kg/jour). L'imidaclopride à 5 et 10 mg/kg/jour n'a pas produit de changements significatifs dans la morphologie ovarienne, le niveau hormonal et l'état d'oxydation. Un traitement à la posologie de 20 mg/kg/jour a provoqué la présence d'agglutinations cytoplasmiques et d'abondants éléments de lipofuscine dans les cellules de la granulosa des follicules, une augmentation significative du taux de FSH, une diminution significative du taux de LH et de progestérone ainsi qu'une augmentation significative du niveau de LPO et une diminution de la teneur en GSH, de l'activité SOD, CAT et GPx dans les ovaires. Par conséquent, on peut conclure que l'imidaclopride à la dose de 20 mg/kg/jour a eu un impact toxicologique significatif sur les ovaires des rats femelles, comme en témoignent les lésions histologiques, le déséquilibre hormonal et le stress oxydatif généré (Kapoor et al., 2011).

Dans une première étude, l'équipe de Vohra et al. (2014) a montré qu'aucun effet toxique n'était observé après un traitement à base d'imidaclopride à la posologie de 10 mg/kg/jour lorsque le traitement était poursuivi pendant 60 jours ce qui confirmait les résultats précédents de l'équipe de Kapoor et al. (2011). L'administration orale d'imidaclopride à deux doses différentes (10 ou 20 mg/kg/jour) n'a produit aucun signe de mortalité. Cependant, certains symptômes de toxicité tels qu'une salivation accrue, des mouvements lents, de la diarrhée, des tremblements et de la fatigue ont été observés à la dose la plus élevée d'imidaclopride. La consommation moyenne d'aliments a été significativement réduite chez les femelles traitées avec la plus forte dose d'imidaclopride. Une perturbation de la cyclicité œstrale a été observée lors du traitement à la plus forte dose avec notamment une augmentation significative de la durée de la phase dioestrale, visualisée par frottis vaginaux quotidiens (Vohra et al., 2014).

En 2016, cette équipe a confirmé l'absence d'effets reprotoxiques sur la fonction reproductrice femelle de l'imidaclopride administré par voie orale à 10 mg/kg/jour. Après un traitement à base d'imidaclopride à la dose de 0, 10 ou 20 mg/kg/jour, des altérations histologiques, des altérations des paramètres reproductifs et des niveaux hormonaux ont été recherchées sur trois générations et ont été mises en évidence lors du traitement à la plus forte dose. Après 8 semaines de traitement, chaque femelle traitée a été accouplée avec un mâle non traité. L'administration d'imidaclopride a été poursuivie tout au long des périodes d'accouplement, de gestation et de lactation, l'autopsie étant réalisée au moment du sevrage de la progéniture. Le poids de l'ovaire a diminué de manière significative chez les rates des deux premières générations traitées à forte dose d'imidaclopride alors que le poids de l'utérus a augmenté chez ces femelles. Histologiquement, des

coupes d'ovaires de rates traitées aux doses les plus élevées ont montré un plus grand nombre de follicules atrésiques par rapport aux rats témoins. Toutes les étapes du développement folliculaire (primaire, secondaire, tertiaire, antral et précoce) ont été observés même chez les rates traitées. Les performances de reproduction ont été altérées par le traitement à base d'imidaclopride. Dans la première génération, le traitement à l'imidaclopride a entraîné un allongement non significatif de la durée de la gestation, et des modifications non significatives de la taille de la portée et des indices de viabilité dans le groupe recevant la dose la plus forte. L'indice de fertilité a diminué dans les groupes traités à l'imidaclopride par rapport au groupe témoin dans les deux premières générations. Dans les deux générations filles, dans le groupe traité à dose plus élevée, une diminution non significative du taux de progestérone et une augmentation non significative du taux d'œstrogène ont été observées (Vohra Sood et Khera, 2016).

Enfin, en 2018, cette équipe confirme l'impact de l'imidaclopride administrée à la posologie de 20 mg/kg sur le cycle œstral. En effet, après une administration orale à la dose de 20 mg/kg/jour des mères et de leurs progénitures pendant les périodes d'accouplement, de gestation et de lactation, l'administration d'imidaclopride a perturbé la cyclicité œstrale dans les deux générations. Cette perturbation de la cyclicité a été visualisée après frottis vaginal quotidien et faisait suite à un dioestrus prolongé. Toutefois, la perturbation de la cyclicité n'était pas significative à la plus faible dose d'imidaclopride (10 mg/kg/jour). Le poids des ovaires a diminué de manière non significative dans la génération F1 et a augmenté de manière significative dans la génération F2 suite au traitement. Cette diminution du poids pourrait être liée à une fibrose ou une atrésie folliculaire. D'ailleurs, l'histologie des ovaires a révélé que chez les animaux traités à la plus forte dose, un plus grand nombre de follicules atrésiques était visualisable par rapport aux rats témoins alors que le nombre de follicules normaux restait inchangé à plus faible dose ce qui confirmait les résultats obtenus en 2014. Tous les stades de développement folliculaire, à savoir primaire, secondaire, tertiaire, antral précoce et antral et corps jaunes ont été observés chez tous les animaux. En concordance avec leur première étude, ces résultats indiquaient que la dose sans effet observé de l'imidaclopride sur la reproduction des femelles sur deux générations était de 10 mg/kg/jour (Vohra Sood et Khera, 2018).

Concernant l'imidaclopride, 25 194 évènements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce de canine dont 107 cas concernent l'appareil reproducteur (EMA, 2022) :

- Pour 14 d'entre eux, ils concernent la vulve ou le vagin : 11 vulvovaginites, 3 hémorragies vaginales.
- Pour 14 d'entre eux, ils concernent l'utérus : 9 métrites, 1 hémorragies utérines, 1 trouble non identifié.
- Pour l'un d'entre eux, il concerne les ovaires : 1 cas d'ovaires kystiques.
- Pour l'un d'entre eux, il concerne l'équilibre hormonal : 1 pseudo-gestation.
- Pour l'un d'entre eux, il concerne le cycle reproducteur : 1 cas d'œstrus anormal.
- Pour 6 d'entre eux, il est impossible de définir si cela concerne un mâle ou une femelle : 6 cas de prurit génital.

En conclusion, des effets reprotoxiques ont été observés chez le rat dans plusieurs études à partir de la dose quotidienne de 20 mg/kg. A partir de cette dose, selon les études considérées, une perturbation hormonale, une perturbation de la cyclicité, une atrésie folliculaire marquée et du stress oxydatif ovarien ont été remarqués.

- ***Nitenpyram***

Le **nitenpyram** (Tableau 62) est un anti-parasitaire externe dont la sécurité d'emploi au cours de la gestation a été évaluée chez le rat et le lapin.

Le dossier EPARS de la spécialité Capstar® n'est pas disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Dans la revue de la littérature de Marrs, le nitenpyram n'a pas affecté les performances reproductives des rats (Marrs, 2012).

Dans l'étude de Witte et Luempert (2001), après le traitement quotidien de 18 chats et 54 chattes ou de 30 Beagle mâles et 30 Beagle femelles, par du nitenpyram à la dose recommandée par le fabricant ou à trois fois cette dose, les performances de reproduction ont été mesurées. Dans l'étude menée sur des chats, les performances de reproduction ont été mesurées à l'aide d'indices de fertilité, de viabilité des naissances, de viabilité au sevrage. Dans l'étude menée sur des chiens, les cycles œstraux, le comportement d'accouplement, le taux de conception, la durée de la gestation, la facilité de parturition, la croissance et le développement de la progéniture ont été comparés entre les groupes contrôle et de traitement. L'administration orale de comprimés de nitenpyram à une et trois fois la dose recommandée n'a produit aucun autre signe de toxicité parentale ou néonatale dans ces deux espèces. Le poids corporel, la consommation d'aliments et les variables reproductives mesurées n'ont pas été affectés par le traitement (Witte et Luempert, 2001).

Au 22/09/22, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible pour le nitenpyram sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, l'utilisation du nitenpyram chez les femelles reproductrices apparait peu risquée selon les données recensées chez la chienne.

H. Les avermectines

- ***Sélamectine***

La sécurité d'emploi de la **sélamectine** (Tableau 63) vis-à-vis de la fonction reproductrice femelle a été testée chez le chat et le chien.

Parmi les spécialités contenant de la sélamectine et disposant d'une AMM pour le chien, des dossiers EPARS sont disponibles pour Chanhold®, Evicto® et Stronghold® (EMA, 2015a). Les études de reprotoxicité sont explicitées dans le dossier EPARS du Stronghold®.

Dans le dossier EPARS du Stronghold®, une étude sur la fertilité menée chez le rat a été rapportée. Dans cette étude, la consommation alimentaire a diminué chez les mâles de la génération parent (groupe traité à la plus forte dose de 60 mg/kg/j) pendant la deuxième semaine de traitement et chez les femelles pendant la lactation. Le gain moyen global de poids corporel pendant la gestation chez les femelles parent recevant la dose élevée a été significativement réduit. Une toxicité modérée se traduisant par des pertes vaginales sporadiques ont été mis en évidence dans tous les groupes traités de la génération parent. La consommation de nourriture a augmenté chez les portées

obtenues dans les groupes traités à 10 et 25 mg/kg/j alors que des diminutions significatives du poids moyen des petits ont été notées pour la progéniture mâle et femelle du groupe traité à la plus forte dose uniquement. A cette dose, une réduction de la fertilité et de la taille des portées a été observée. Du fait d'effets foetotoxiques, une dose sans effet toxique observable (DSEO) a été fixée à 10 mg/kg/j par voie orale (EMA, 2002).

De plus, les éventuels effets reprotoxiques de la sélamectine ont été étudiés chez la chatte dans cette étude de Krautmann et al. (2000). Dans cette étude, chaque chat était de fertilité démontrée car il avait déjà engendré au moins deux portées sans aucune anomalie congénitale. Les chattes ont été traitées tous les 28 jours avec une solution saline ou de la sélamectine à trois fois la dose recommandée. Après l'accouplement de chaque femelle, le schéma posologique a été ajusté de manière à ce que le traitement suivant soit réalisé le premier jour (régime 1) ou le 15^e jour (régime 2) après l'accouplement, avant d'être poursuivi tous les 28 jours par la suite jusqu'au sevrage de la progéniture. Chaque femelle a reçu au moins deux doses mensuelles avant le premier accouplement. Si une femelle accouplée retournait à l'œstrus, elle était accouplée à nouveau avec le même mâle. Si la femelle était revenue en œstrus après un troisième accouplement ou si elle n'avait pas eu de portée, aucun autre accouplement n'était tenté et la femelle était considérée comme n'ayant pas réussi à concevoir. Chez la chatte reproductrice, au triple de la dose recommandée, la sélamectine n'a pas induit de signe local ou systémique de toxicité. Le taux de conception, la taille des portées n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes de traitement (Krautmann et al., 2000).

La même étude a été réalisée chez la chienne par Novotny et al. (2000). Après au moins deux traitements mensuels, les femelles en période d'œstrus étaient mises à la reproduction avec des mâles non traités. Comme sur l'expérience précédente, les traitements étaient poursuivis jusqu'au sevrage de la portée et organisés de telle sorte que 10 femelles recevaient le traitement au premier jour après l'accouplement et 10 autres au 15^e jour. A trois fois la dose recommandée de sélamectine, aucun signe de toxicité systémique de la molécule n'a été mis en évidence sur les chiennes adultes. Aucune différence sur les performances de reproduction entre les deux schémas thérapeutiques ou par rapport aux témoins n'a été mise en évidence (Novotny et al., 2000).

Concernant la sélamectine, au 08/10/22, 4 813 évènements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine. Parmi ces évènements, 27 concernent l'appareil reproducteur (EMA, 2022) :

- 1 cas concerne les oviductes : 1 cas d'impaction des oviductes.
- 1 trouble du cycle œstral : 1 cas de polyœstrus.
- 4 cas dont il est impossible de préciser s'ils concernent un mâle ou une femelle : 2 cas de prurit génital, 2 cas d'infertilité.

En conclusion, les résultats des études d'innocuité chez les animaux reproducteurs ont démontré que la sélamectine serait sans danger pour les chiennes reproductrices.

I. Les milbémycines

• *Milbémycine oxime*

La sécurité d'emploi de la **milbémycine oxime** (Tableau 64) chez les femelles reproductrices a été évaluée chez la chienne.

Deux dossiers EPARS de spécialités contenant de la milbémycine oxime et étant à destination de l'espèce canine, sont disponibles sur le site de l'EMA : celui du Credelio Plus® et celui du Nexgard Spectra® (EMA, 2015a).

Dans le dossier EPARS du Credelio Plus®, une étude de toxicité pour la reproduction utilisant un produit combiné contenant de la milbémycine oxime a été réalisée dans l'espèce canine. Le traitement a été appliqué mensuellement à partir d'au moins 43 jours avant l'accouplement puis, jusqu'au sevrage. La plupart des paramètres reproductifs étaient équivalents entre les groupes. En raison de la petite taille de l'échantillon, il n'a pas été possible de tirer des conclusions définitives, mais un traitement des chiennes avec une dose moyenne de 0,87 mg/kg de milbémycine oxime n'a pas semblé influencer la fertilité ou la viabilité des chiots (EMA, 2021).

Dans le dossier EPARS du Nexgard Spectra®, le demandeur a rapporté une étude qui n'a démontré aucun effet sur les paramètres de reproduction chez les chiens et les chiennes traités quotidiennement à la dose de 1,5 mg/kg/j de milbémycine oxime pendant toute la durée de l'accouplement (mâles et femelles) et jusqu'à une semaine avant la mise bas (femelles) (EMA, 2014b).

Une autre étude a été réalisée chez le chien. Des Beagle mâles et femelles, âgés de plus de 2 ans et de capacité reproductrice avérée, ont reçu quotidiennement, avant et pendant l'accouplement, le triple de la dose recommandée en milbémycine oxime pendant 18 semaines pour les mâles et pendant 30 semaines pour les femelles. Aucun effet lié au traitement n'a été observé sur la santé des parents ou des chiots ni sur aucun paramètre de la reproduction comme la durée du cycle œstral, le comportement d'accouplement, la durée de la gestation, la facilité de mise bas, le nombre, la viabilité et le développement pondéral des chiots (Vercruysse et Rew, 2002).

Concernant la milbémycine oxime, au 08/10/22, 12 010 évènements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine, 91 concernent le système reproducteur (EMA, 2022) :

- 16 cas concernent la vulve ou le vagin : 5 hémorragies vaginales et 11 vulvovaginites.
- 7 cas concernent l'utérus : 5 métrites, 1 cas de spasmes utérins, 1 désordre utérin non identifié.
- 2 concernent le tractus génital femelle : 2 troubles non identifiés du tractus génital femelle.
- 4 concernent l'équilibre hormonal : 4 cas de pseudo-gestation.
- 8 cas ne précisent pas s'ils concernent des mâles ou des femelles : 1 cas d'infertilité et 7 cas de prurit génital.

En conclusion, plusieurs études ont rapporté la sécurité d'emploi de la milbémycine oxime chez les chiennes reproductrices.

- ***Moxidectine***

La sécurité d'emploi de la **moxidectine** (Tableau 65) pour les femelles reproductrices a été évaluée chez la rate, la vache et chez la chienne.

Deux dossiers EPARS de spécialité contenant de la moxidectine et étant à destination de l'espèce canine, sont disponibles sur le site de l'EMA, celui du Simparica Trio® et celui de l'Advocate® (EMA, 2015a).

C'est uniquement dans le dossier EPARS de l'Advocate® qu'une étude de reprotoxicité concernant la moxidectine a été citée. Dans cette étude sur deux générations, des rats ont reçu 1, 2, 5 ou 10 mg de moxidectine/kg d'aliment. A la dose d'incorporation la plus élevée (0,8 mg/kg), une réduction des poids corporels des mâles témoignant d'une toxicité systémique ainsi que des indices de survie des petits dans deux portées ont été mis en évidence. Aucun effet indésirable n'a été observé aux niveaux d'inclusion plus faible soit à 0,16 ou 0,4 mg/kg de poids corporel. La DSEO de la moxidectine dérivée de cette étude de reproduction sur deux générations a été considérée comme étant de 5 mg/kg d'aliments soit d'environ 0,4 mg/kg de poids corporel (EMA, 2009).

Dans une revue de la littérature, Vercruysse et al. (2002) ont rapporté que les potentiels effets néfastes du produit injectable contenant de la moxidectine sur les performances de reproduction ont été étudiés chez des vaches en œstrus et qu'aucun effet reprotoxique n'a été observé (Vercruysse et Rew, 2002).

Dans cette même revue, les auteurs ont rapporté que la sécurité d'emploi de la moxidectine a également été démontrée chez des poulains, des juments reproductrices et des étalons reproducteurs dans une étude de 2 ans dans laquelle un traitement à base de moxidectine a été administré à la dose de 1,2 mg/kg toutes les 2 semaines. Aucune différence n'a été observée dans les indices de reproduction calculés au cours de l'étude (Vercruysse et Rew, 2002).

De plus, les auteurs ont écrit qu'aucune différence n'était observée dans les performances de reproduction, les paramètres sanguins et la croissance des petits après le traitement à la posologie de 9 µg/kg/jour avant l'accouplement, pendant la gestation et la période de lactation de chiennes reproductrices. La même conclusion a été tirée lorsqu'une dose injectable unique de 0,51 mg/kg a été administrée soit avant l'accouplement soit tout au long de la gestation et de la lactation, sans effets secondaires sur les performances de reproduction des femelles ou sur la santé de la progéniture (Vercruysse et Rew, 2002).

Krautmann et al. (2019) ont également évalué la sécurité reproductive de la moxidectine chez des chiennes. Dans cette étude, des chiennes de fertilité connue car ayant mis au monde au moins deux portées sans anomalie entraînant la mort ou l'euthanasie et exemptes de brucellose, ont reçu un traitement à base d'une solution saline ou d'une spécialité commerciale (Proheart 12®) au triple de la dose recommandée (1,5 mg/kg) à l'une des périodes suivantes : 1 mois avant l'accouplement avec des mâles non traités, au 2^e jour de gestation, au 29^e jour de gestation ou au 6^e jour de lactation. Toutes les chiennes ont subi un examen physique avant le début de l'étude et une fois par semaine par la suite jusqu'au premier jour de lactation. Il n'y avait aucun signe clinique lié au traitement ni aucune différence de poids corporel lors de la comparaison entre les mères traitées et les mères témoins. L'innocuité a été évaluée sur la base des indices de reproduction et de la santé de la progéniture. Toutes les femelles traitées à la moxidectine au jour de gestation 29, 7 sur 8 des femelles témoins et des autres groupes traités à la moxidectine ont conçu et mis bas. Deux chiennes traitées à la moxidectine ont présenté un travail long mais ont pu mettre bas sans difficulté. Aucune différence entre les groupes traités et témoins n'a été mis en évidence vis-à-vis des portées. Aucun effet reproductif du traitement selon ces schémas posologiques n'a été rapporté dans cette étude (Krautmann et al., 2019).

Concernant la moxidectine, au 25/09/22, aucun évènement de pharmacovigilance n'est rapporté dans l'espèce canine (EMA, 2022).

En conclusion, plusieurs données sont disponibles chez la chienne et ne font pas état d'une atteinte de la fertilité et des performances de reproduction.

J. Les molécules agissant sur le cycle de l'insecte

- ***S-méthoprène***

Aucun article concernant la sécurité d'emploi pour la fonction reproductrice femelle du **S-méthoprène** (Tableau 66) n'a été recensé.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant du S-méthoprène et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Concernant le S-méthoprène, le 23/09/22, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible (EMA, 2022).

En conclusion, aucune donnée vis-à-vis de la sécurité d'emploi du S-méthoprène pour les femelles reproductrices et leurs performances reproductrices n'est disponible.

- ***Pyriproxyfène***

L'innocuité du **pyriproxyfène** (Tableau 67) pour les femelles reproductrices a été évaluée chez le poisson.

Le seul dossier EPARS disponible est celui de la spécialité Vectra 3D® (EMA, 2015a).

Une étude menée par Maharajan et al. (2020) cherchait à évaluer l'impact du pyriproxyfène sur le système endocrinien du poisson zèbre mâle et femelle. Des poissons mâles et femelles sains ont été séparés et exposés à 1, 10 et 100 µg/L de pyriproxyfène pendant 21 jours.

Dans le cerveau, le pyriproxyfène a provoqué une réduction significative de la transcription des gènes codant les protéines fsh β , lh β et cyp19b chez le poisson zèbre femelle lors d'une exposition à 100 µg/L. L'expression des gènes en aval de la voie stéroïdogène (star, 3 β hsd, 17 β hsd) était régulée à la hausse alors que l'expression de cyp19a était significativement réduite dans les gonades. La diminution du niveau des transcriptions du gène cyp19b a révélé que le pyriproxyfène pouvait inhiber la production de l'enzyme aromatasase, ce qui à son tour pourrait perturber la fonction de reproduction des poissons femelles. De plus, dans la gonade, la 17 β hsd est impliquée dans la biosynthèse de la testostérone à partir de l'androstènedione et sa sur-expression pourrait impliquer une accumulation de testostérone chez le poisson zèbre femelle.

Le taux d'hormones circulantes était donc également altéré chez le poisson zèbre femelle suite à l'exposition au pyriproxyfène. Chez les poissons femelles, le niveau de testostérone était plus élevé lors d'une exposition à la concentration de 100 µg/L et le taux d'œstrogènes était réduit dès l'exposition à la concentration de 10 µg/L. Le rapport des hormones sexuelles sert de biomarqueur sensible dans les fonctions de reproduction des poissons et tout déséquilibre entre le taux de testostérone et d'œstrogène peut influencer la reproduction, le développement des gonades et la différenciation sexuelle.

Or, chez le poisson, la maturation des ovocytes et les processus de vitellogenèse dépendent de la coordination des hormones produites à partir de l'axe hypothalamo-gonadique comme la FSH et la LH. Dans cette étude, diverses altérations histologiques ovariennes ont été observées après l'exposition au pyriproxyfène à une concentration supérieure à 10 µg/L. En effet, un taux plus élevé

d'ovocytes primaires (ovocytes périnucléolaires, ovocytes alvéolaires corticaux) et un niveau plus faible d'ovocytes tardifs ou matures (ovocytes vitellogènes) étaient retrouvés suite à l'exposition au pyriproxifène. Par conséquent, la réduction de l'expression de fsh β et lh β pourrait être corrélée avec les changements observés dans l'histologie ovarienne (Maharajan *et al.*, 2020).

Dans le dossier EPARS du Vectra 3D®, une étude de reprotoxicité sur deux générations de rats a été citée et aucun changement, lié au traitement à base de pyriproxifène, concernant les paramètres de reproduction n'a été observé (EMA, 2013c).

Concernant le pyriproxifène, au 08/10/22, 2 992 événements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine dont 12 concernent la fonction reproductrice tel que chez les femelles, on retrouve (EMA, 2022) :

- 1 cas concerne le tractus génital femelle : 1 cas de néoplasie du tractus.
- 3 cas concernent la vulve ou le vagin : 3 cas de vulvovaginite.
- 2 cas concernent l'utérus : 1 métrite et 1 trouble non identifié.
- 2 cas dont il est impossible de préciser s'ils concernent des mâles et ou des femelles : 2 cas de prurit génital.

En conclusion, un déséquilibre hormonal faisant suite à une altération de la transduction des gènes codant les protéines de la voie stéroïdogène et provoquant ainsi une réduction de la population des ovocytes matures ferait suite à l'exposition au pyriproxifène chez le poisson. La seule étude disponible chez le rat ne rapportait pas d'effets négatifs sur les performances reproductives.

• **Lufénuron**

La sécurité d'emploi du **lufénuron** (Tableau 68) chez les femelles reproductrices a été évaluée chez le rat.

Dans l'étude de Chen *et al.* (2020), des rats sains mâles et femelles ont été divisés aléatoirement en groupe mixte (30 mâles et 30 femelles) d'animaux contrôles ou d'animaux traités à faible (5 mg/kg/j), moyenne (20 mg/kg/j) ou forte dose (80 mg/kg/j) de lufénuron pendant 8 semaines avant l'accouplement. A la dose de 5 mg/kg, aucun effet reprotoxique n'a été remarqué sur deux générations exceptée une réduction du taux de survie de la progéniture. La toxicité reproductive et développementale du lufénuron a été observée chez les rats des groupes traités aux doses moyenne et élevée. Le taux de conception, le taux de survie à la naissance et le taux de survie lors de la lactation dans le groupe traité à forte dose étaient inférieurs à ceux des trois autres groupes de femelles. Le niveau de lufénuron sans effet indésirable observé dans cette étude était de 5,87 mg/kg pour les femelles (Chen *et al.*, 2020).

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant du lufénuron et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Au 23/09/22, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible concernant le lufénuron (EMA, 2022).

En conclusion, les données sont rares concernant la sécurité d'emploi du lufénuron pour les femelles reproductives. Les seules données disponibles chez le rat, ne font pas état d'effet indésirable sur la reproduction sur deux générations à une dose inférieure à 5,87 mg/kg/j.

Troisième partie : Les effets délétères des anti-infectieux sur la fertilité des mâles

1. Les mécanismes de la toxicité envers la fonction reproductrice mâle et tests associés

Les médicaments peuvent altérer la fertilité des mâles par plusieurs mécanismes. Les molécules peuvent d'une part altérer la fonction exocrine des testicules en agissant sur les cellules de Sertoli, altérant ainsi la survie et la différenciation des cellules souches. D'autre part, elles peuvent intervenir sur la fonction endocrine en agissant sur les cellules de Leydig ou en perturbant la régulation hormonale notamment au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Enfin, toutes molécules pouvant altérer la vascularisation intra-testiculaire ou la fonction de l'épididyme peut provoquer une altération de la fertilité du mâle (Semet et al., 2017)

Le tableau suivant a pour objectif de montrer un maximum de sites et de mécanismes d'action potentiels des agents reprotoxiques chez les mâles. « Bien que la fertilité des mâles puisse être réduite ou supprimée par une altération de la fonction de l'un des sites énumérés, il convient de noter que l'altération relativement mineure d'un ou de plusieurs des mécanismes d'action énumérés peut ne pas entraîner une réduction de la fertilité ou une stérilité. » Dans le but d'établir la sécurité d'un agent vis-à-vis de la fonction reproductrice ou d'évaluer l'étendue des dommages causés à cette fonction, il faut tenir compte de la sensibilité et de l'aspect pratique des tests. La plupart des tests appartiennent à l'une des catégories suivantes : analyses des récepteurs hormonaux, évaluations des concentrations hormonales, évaluations morphologiques qualitatives et/ou quantitatives des tissus reproducteurs, analyses de la production spermatique, examen des caractéristiques séminales, examen des taux de fécondation et de la taille des portées et enfin, l'examen de la capacité copulatoire et du comportement sexuel (Amann, 1982).

Tableau 4 - Cibles, mécanismes et tests utilisables pour évaluer la toxicité de la reproduction des mâles (Amann, 1982)

Cibles	Mécanismes potentiellement altérés	Tests
Hypothalamus	Neurotransmission Synthèse et sécrétion de GnRH Récepteurs à la LH, FSH ou aux hormones sexuelles	Inconnu Dosage hormonal Analyse des récepteurs (PCR, immunohistochimie...)
Hypophyse	Synthèse et sécrétion de LH, FSH ou de PRL Récepteurs pour GnRH, LH, FSH ou aux hormones sexuelles	Dosage hormonal et challenge par GnRH Analyse des récepteurs (PCR, immunohistochimie...)
Testicules	Récepteurs LH et PRL sur les cellules de Leydig Synthèse et sécrétion de testostérone Apport sanguin Barrière hémato-testiculaire Récepteurs FSH sur les cellules de Sertoli Récepteurs aux stéroïdes Sécrétion d'inhibine ou d'Androgen Binding Protein (ABP) Fonction des cellules de Sertoli Mitose spermatogoniale Méiose des spermatocytes Différenciation des spermatozoïdes Production quantitative en spermatozoïdes	Analyse des récepteurs (PCR, immunohistochimie...) Production <i>in vitro</i> et dosage hormonal Evaluation histologique Evaluation histologique Analyse des récepteurs (PCR, immunohistochimie...) Analyse des récepteurs (PCR, immunohistochimie...) Tests <i>in vitro</i> Tests <i>in vitro</i> Comptage cellule germinale en histologie, microtubules sans cellules germinales Comptage des spermatozoïdes et microtubules sans spermatozoïdes dans la lumière Morphologie spermatique Comptage spermatique
Canal éférent	Apport vasculaire Réabsorption Sécrétion	Analyse morphologique Analyse morphologique (distension des canaux...) Analyses biochimique
Epididyme	Activité enzymatique Transfert de l'agent dans le fluide Défaut de contractibilité de la musculature lisse Sécrétion / réabsorption Transport	Analyses biochimiques Dosage de l'agent Réponse <i>in vitro</i> , Présence de spermatozoïdes dans la queue de l'épididyme, lieu de stockage entre deux éjaculations Analyses biochimiques/morphologiques Présence de spermatozoïdes dans l'éjaculat
Canal déférent	Contraction musculaire lisse Transport des spermatozoïdes	Réponse <i>in vitro</i> Présence de spermatozoïdes dans l'éjaculat
Glandes accessoires	Sécrétion de produits spermicides	Dosage de l'agent et évaluation de la motilité spermatique ou dosage de l'agent
Sperme	Présence de l'agent Composés spermicides	Dosage de l'agent Evaluation de la motilité spermatique

Ainsi, les études de reprotoxicité chez le mâle peuvent comprendre (Amann, 1982 ; Semet *et al.*, 2017) :

- **Evaluation hormonale**
- **Evaluation de la taille/poids des testicules** : « La production quotidienne de sperme, c'est-à-dire le nombre de spermatozoïdes produits par jour par un testicule ou les deux testicules d'un mâle est largement déterminée par la taille des testicules chez les mâles sains » (Amann, 1982). Chez les mâles adultes, le poids des testicules et le poids du corps sont des variables indépendantes l'une de l'autre.
- **Evaluation histologique des testicules** : Une évaluation quantitative de l'histologie testiculaire sera toujours plus sensible qu'une évaluation qualitative. Toutefois, une évaluation quantitative peut être fastidieuse, il serait plus pratique de compter le nombre de spermatocytes leptotènes plutôt que le nombre de spermatocytes à un stade plus avancé. En effet, les spermatocytes passent un court moment sous forme leptotène et les leptotènes sont donc en plus faible nombre dans les coupes transversales de tubules testiculaires. « Ainsi, ce comptage établit le nombre de spermatocytes primaires formés, échantillonne une population cellulaire finie et minimise la distorsion des données en raison du retard de développement ou de la mort des spermatocytes pachytènes. [...] Cette approche constitue probablement le test le plus sensible pour détecter les altérations induites par un agent agissant sur la mitose des spermatogonies ou entraînant une diminution de la production de spermatocytes leptotènes » (Amann, 1982). Si la dégénérescence des cellules germinales est sévère, le diamètre des tubes séminifères diminuera. Par conséquent, la mesure du diamètre tubulaire permet d'évaluer la fonction testiculaire. Le comptage des noyaux des cellules de Leydig, des cellules de Sertoli et des cellules germinales peut également être utile en cas de toxicité ciblée sur ces cellules.

Toute altération fonctionnelle des cellules de Sertoli résulte en la mortalité des cellules germinales dépendantes. Une des lésions histologiques majeures remarquées lors d'atteinte des cellules de Sertoli est la vacuolisation de ces cellules puis une dégénérescence, une désorganisation ou une exfoliation des cellules germinales ainsi qu'un échec de la spermiation. Les différentes populations de cellules germinales, les spermatogonies, les spermatocytes et les spermatides, présentent chacune leur propre sensibilité à différentes substances toxiques. La caractéristique primordiale de la toxicité spécifique aux cellules germinales est l'apoptose et la phagocytose des cellules affectées par les cellules de Sertoli, laissant un tubule appauvri d'une seule génération de cellules germinales. Cet événement précoce est ensuite suivi d'une déplétion progressive des générations cellulaires descendantes au cours de la maturation. En plus de la spécificité cellulaire, les toxiques des cellules germinales présentent souvent une spécificité de stade, n'affectant leur cellule cible qu'à des stades définis du cycle. Le temps nécessaire pour que la mort cellulaire se traduise par des effets sur la fertilité dépendra de la population de cellules germinales affectée.

- **Evaluation de la fonction épидидymaire** : L'examen histologique du tissu épидидymaire n'est souvent pas informatif. Puisque le noyau des spermatozoïdes est résistant au procédé alors que le tissu épидидymaire ne l'est pas, il est possible, après homogénéisation du tissu, de déterminer le nombre de spermatozoïdes stockés dans l'épididyme caudal, leur motilité et leur aspect morphologique. Le nombre de spermatozoïdes présents dans l'épididyme est

fonction de la production quotidienne de spermatozoïdes du testicule associé et de la vitesse de déplacement des spermatozoïdes dans le canal épидидymaire. Le transit des spermatozoïdes dans l'épididyme étant accéléré par l'éjaculation, par conséquent, le temps depuis la dernière éjaculation doit être pris en compte lors de l'évaluation des réserves spermatiques épидидymaires.

- **Evaluation de la fonction des glandes accessoires** : La pesée des glandes sexuelles accessoires permet une évaluation grossière de la production de testostérone et du nombre de récepteurs stéroïdiens.
- **Evaluation des caractéristiques séminales** : Les caractéristiques quantitatives et qualitatives de plusieurs éjaculats doivent être évaluées pour permettre de tirer des conclusions valables concernant la fonction testiculaire. La semence est constituée par les sécrétions des glandes sexuelles accessoires, des testicules et de l'épididyme. Le nombre de spermatozoïdes éjaculés et le volume de fluide dans la semence sont indépendants. Par conséquent, il n'est pas judicieux d'évaluer la concentration en spermatozoïdes. Au contraire, bien qu'il soit influencé par de nombreux facteurs (âge, saison, taille des testicules, fréquence des éjaculations ou temps depuis l'éjaculation précédente et le degré d'excitation), il est préférable d'effectuer un comptage du nombre de spermatozoïdes présents dans l'éjaculat. Afin que ce comptage reflète précisément la production quotidienne testiculaire en spermatozoïdes, une éjaculation fréquente est essentielle avec un intervalle uniforme d'idéalement 3 ou 4 jours entre les collectes. La série d'éjaculations doit s'étendre sur 20 jours si le sperme n'est pas collecté continuellement tout au long de l'expérience. Les analyses qualitatives de la qualité du sperme doivent inclure l'évaluation de la motilité spermatique et de la morphologie des spermatozoïdes.
- **Etude de fertilité** : La méthode d'évaluation de la fertilité qui consiste à laisser un mâle copuler avec une ou plusieurs femelles n'est pas la méthode la plus sensible pour détecter des altérations de la fertilité car les mâles éjaculent 10 à 100 fois plus de spermatozoïdes que nécessaire pour induire une gestation. En inséminant un nombre limité de spermatozoïdes, le plus faible nécessaire pour conserver une fertilité normale chez un individu sain, une altération fonctionnelle de 20 à 50% des spermatozoïdes devrait être détectable par une diminution de la fertilité. Une altération fonctionnelle encore plus faible pourrait être détectée par fertilisation compétitive c'est-à-dire en inséminant simultanément un nombre égal de spermatozoïdes d'un mâle traité et d'un mâle témoin puis en déterminant la filiation de la progéniture par des marqueurs génétiques, un typage sanguin ou avec des fluorochromes.
- **Evaluation de la fonction copulatoire** : « Le désir et la capacité de copuler sont essentiels à la reproduction. Un avantage de l'utilisation de l'accouplement naturel pour les tests de fertilité est que la conception est la preuve de la copulation. Cependant, l'incapacité d'un mâle à féconder des femelles peut avoir de nombreuses causes, dont deux seulement sont le manque de libido ou l'incapacité à copuler » (Amann, 1982).

2. Comparaison entre les espèces

Le tableau 5 montre les différences relatives à la fonction reproductrice mâle entre les principales espèces utilisées dans les études de reprotoxicité et citées dans ce manuscrit.

Tableau 5 - Comparaison des données reproductives mâles en fonction des espèces (Amann, 1982 ; Picut et al., 2018)

Données mesurées*	Souris	Rat	Lapin	Chien	Singe (Rhesus)	Homme
Poids testiculaire	0,2 g	3,7 g	6,4 g	12,0 g	49 g	34 g
Production journalière de spermatozoïdes (10 ⁶)	5	86	160	300	1 100	125
Réserve spermatique épидидymaire (10 ⁶)	40	440	1 600		5 700	420
Durée du transit épидидymaire	7-10 j	11 j	9 – 14 j	10 j	10-11 j**	5,5-12j
Durée du cycle de l'épithélium séminifère	8,9 j	12,9 j	10,7 j	13,6 j	9,5 j	16 j
Durée de la spermatogenèse	34,5 j	51,6 j	48 – 51,8 j	54,4 j	36-48 j**	64 j
Durée de vie des différents types cellulaires						
B-spermatogonies	1,5 j	2 j	1,3 j	4 j	2,9 j	6,3 j
Spermatocytes leptotènes	2 j	1,7 j	2,2 j	3,8 j	2,1 j	3,8 j
Spermatocytes pachytènes	8 j	11,9 j	10,7 j	12,4 j	9,5 j	12,6 j

* Les données peuvent être légèrement variables selon la race sur laquelle elles ont été obtenues.

** Données obtenues chez les Singes du Nouveau Monde

3. Les antibiotiques

A. Les pénicillines et céphalosporines

- **Ampicilline**

L'**ampicilline** (Tableau 11) est l'un des antibiotiques le plus utilisé chez les carnivores domestiques. Peu de données sont disponibles sur la capacité de cet antibiotique à altérer les capacités reproductrices mâles.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de l'ampicilline et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Plusieurs études *in vitro* ont été réalisées afin d'évaluer le caractère spermicide de la molécule sur les spermatozoïdes de poulets, de taureaux et d'étalons. La conservation de spermatozoïdes de poulet avec de l'ampicilline à la concentration de 6,2 mg/L a provoqué une diminution de la capacité de fécondation et de la motilité des spermatozoïdes (Wilcox et Shorb, 1958). Cet effet n'a pas été confirmé chez les taureaux (Berndtson et Foote, 1976) et les chevaux (Timoney *et al.*, 1979 ; Midtvedt, 1992).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible pour l'ampicilline sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, *in vitro*, l'ampicilline peut être spermicide chez certaines espèces mais aucune donnée n'est disponible *in vivo*.

- **Amoxicilline**

L'**amoxicilline** (Tableau 12) est un des antibiotiques le plus utilisé en médecine vétérinaire et notamment chez les carnivores domestiques. Des données sont disponibles concernant l'impact d'un traitement à base d'amoxicilline sur la qualité de la semence des chiens mâles reproducteurs.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de l'amoxicilline et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Dans la monographie sur l'amoxicilline de BP Standard (2019), une étude de reprotoxicité menée chez le rat a été rapportée. Des rats mâles et des rats femelles ont été traités respectivement dès 63 ou 14 jours avant l'accouplement et jusqu'au sevrage de la portée obtenue, avec de l'amoxicilline par voie orale et à la posologie de 200 ou 500 mg/kg. Le taux de gestation était légèrement inférieur à celui des témoins lors d'un traitement à la plus forte dose. Bien que la séquence chronologique de l'accouplement n'était pas modifiée par le traitement, à la plus forte dose, le nombre total d'animaux qui ont tenté de s'accoupler était légèrement inférieur. Ces différences n'ont pas été attribuées au traitement (BP Standard, 2019).

Chez le chien, une étude a été réalisée par England (1999) afin d'évaluer l'effet d'un traitement à base d'amoxicilline et d'acide clavulanique sur la libido et la qualité de la semence. L'étude reposait sur un traitement de 28 jours aux posologies respectives de 12,5 mg/kg deux fois par jour, soit la posologie recommandée par le fabricant, ou de 25 mg/kg deux fois par jour. Aucun traitement n'a été administré aux chiens du groupe témoin. Au terme de l'étude, aucune différence n'a été relevée concernant la libido et la qualité de la semence (motilité, vitalité, morphologie) en comparant les analyses pré-traitement (pendant un mois), per-traitement et post-traitement (pendant

deux mois) et en comparant les animaux traités et les témoins. On ne peut toutefois que regretter la taille de l'échantillon d'uniquement 6 individus, l'évaluation subjective, sans l'utilisation d'un logiciel dédié, de la qualité de la semence ainsi que les individus préalablement traités à la dose de 25 mg/kg deviennent les cas témoins de la seconde expérience. Toutefois, selon cette étude, l'amoxicilline même potentialisée avec de l'acide clavulanique semblait être un traitement bien toléré vis-à-vis de la fonction reproductrice mâle (England, 1999).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible au 29/09/22, concernant l'amoxicilline (EMA, 2022).

En conclusion, les données chez le rat et chez le chien n'ont montré aucun effet secondaire sur les performances de reproduction des mâles reproducteurs.

- ***Benzylpénicillines***

La sécurité d'emploi des **benzylpénicillines** (Tableau 13) vis-à-vis des capacités reproductrices femelles a été évaluée chez le rat et chez le cheval.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant des benzylpénicillines et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Il est généralement admis que ce groupe de molécules a des effets minimes sur la fertilité mâle. Cependant, des données disponibles chez le rat, issues d'une étude ancienne de Timmermans (1974), stipulaient que la pénicilline G provoquait un arrêt de la spermatogénèse (Timmermans, 1974 ; Midtvedt, 1992). En effet, des rats mâles ont été traités quotidiennement avec différents antibiotiques dont 40 000 unités/kg de pénicilline G. Après 8 jours de traitement, les animaux ont été sacrifiés et les modifications de la spermatogénèse ont été étudiées. La pénicilline faisait partie du groupe d'antibiotiques ayant provoqué un arrêt incomplet ou total des divisions des spermatogonies et une perturbation de la méiose dans la plupart des spermatocytes. La réaction de Feulgen était faible dans toutes les cellules. L'activité de la glucose-6-phosphate déshydrogénase et de la déshydrogénase lactique était normale dans les spermatogonies. Dans toutes les autres cellules germinales, l'activité des enzymes étudiées était faible (Timmermans, 1974).

En revanche, aucun effet négatif sur la motilité des spermatozoïdes équin n'a été observé *in vitro* après la dilution des spermatozoïdes dans une solution contenant une combinaison de benzylpénicillines sodiques et de sulfate de polymyxine B en présence et en l'absence d'*Haemophilus equigenitalis*, agent causal de la métrite contagieuse (Midtvedt, 1992).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible au 29/09/22, concernant les benzylpénicillines (EMA, 2022).

En conclusion, la molécule induirait un arrêt de la spermatogénèse chez le rat bien qu'elle ne semblerait pas spermicide *in vitro* chez l'étalon.

B. Les aminosides

- ***Gentamicine***

La **gentamicine** (Tableau 14) est un antibiotique d'action rapide. Sa sécurité d'emploi vis-à-vis des capacités reproductrices mâles a été évaluée chez des rongeurs.

Seul le dossier EPARS de l'Easotic® est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a). Dans ce dossier, la toxicité de la gentamicine pour la reproduction a fait l'objet d'une documentation bibliographique. Aucun signe de toxicité pour la reproduction n'a été observé chez des rats après administration par voie intramusculaire à des doses allant jusqu'à 15 mg/kg de poids corporel (EMA, 2008a).

Des données concernant l'impact de la gentamicine sur les capacités reproductrices des mâles sont disponibles chez le rat. Dans l'étude de Narayana (2007), des rats mâles ont été divisés en 6 groupes de 7 individus. Deux groupes ont été traités uniquement avec de l'eau, 2 groupes avec 3 mg/kg de gentamicine et les deux derniers avec 5 mg/kg de gentamicine une fois par jour pendant 10 jours par voie intra-péritonéale. Un groupe de chaque catégorie a été sacrifié au 1^{er} jour et au 35^e jour après la fin du traitement afin de récupérer le tractus reproducteur et de le peser. Les animaux ont tous pris du poids au cours de l'étude mais aucune différence significative entre les groupes aux jours 1 et 35 n'a été notée. A la plus forte dose de traitement, le poids testiculaire était significativement réduit en comparaison avec les animaux témoins alors que le poids épидидymaire n'a été affecté qu'au dernier jour de l'expérience mais aux deux doses de traitement (Narayana, 2007).

Concernant la qualité du sperme, une augmentation du nombre de spermatozoïdes avec des anomalies morphologiques a été notée lors du traitement à la plus forte dose dès le premier jour d'expérimentation alors qu'elle était visible chez tous les rats traités à la fin de l'étude. Aucune différence dans la quantité en spermatozoïdes n'a été mise en évidence au premier jour mais la numération spermatique décroissait significativement et de manière dose-dépendante à la fin de l'étude. En revanche, la mobilité spermatique était diminuée dès le jour 1 à forte dose. Elle était altérée de manière plus importante et même à dose plus faible au 35^e jour. Le même résultat a été retrouvé concernant le pourcentage de spermatozoïdes anormaux (Narayana, 2007).

Le diamètre des tubes séminifères et l'épaisseur de leur épithélium étaient significativement réduits dès le premier jour d'étude lors du traitement à forte dose. Aux deux jours et aux deux doses, il y avait moins de spermatozoïdes à l'étape 19 par section de tubules. Au jour 35, il y avait moins de spermatozoïdes à l'étape 14 par rapport au nombre de cellules de Sertoli pour les deux doses et de même pour le nombre de figures de méiose par rapport au nombre de cellules de Sertoli (Narayana, 2007).

L'activité des trois enzymes anti-oxydantes évaluées a diminué de manière dose-dépendante au premier jour de l'expérience alors que la concentration en radicaux libres suivait la tendance inverse. L'activité de la glutathion peroxydase était également réduite au 35^e jour à la plus forte dose. La présence accrue de l'acide thiobarbiturique, un marqueur de la lipoperoxydation, était visible au jour 1 de l'étude (Narayana, 2007).

En conclusion, dans son étude, Narayana a montré que la gentamicine induisait un état de stress oxydatif en augmentant la formation de radicaux libres et la peroxydation lipidique, et en diminuant les réserves antioxydantes ce qui a entraîné des changements structurels et cytotoxiques dans les testicules. De plus, la gentamicine a également induit des altérations des spermatozoïdes en affectant leur nombre, leur motilité et leur morphologie (Narayana, 2007).

Dans une autre étude, menée par Timmermans (1974), des rats mâles ont été traités quotidiennement avec différents antibiotiques dont 1,2 mg/kg de gentamicine. Après 8 jours, les animaux ont été sacrifiés et la qualité de leur spermatogenèse a été étudiée. Des groupes

d'antibiotiques ont été définis par les auteurs selon leurs effets sur la spermatogenèse. La gentamicine appartenait au groupe induisant un arrêt de la division des spermatogonies et un ralentissement voire un arrêt de la méiose des spermatocytes I. La réaction de Feulgen était faible dans l'épithélium germinal. L'activité de la glucose-6-phosphate déshydrogénase et de la déshydrogénase lactique était augmentée dans les cellules basales et interstitielles, et faible dans les autres types cellulaires (Timmermans, 1974).

Les articles concernant les effets des aminoglycosides sur l'infertilité masculine, les paramètres spermatiques, le tissu reproducteur masculin et la spermatogenèse en anglais et en persan publiés sur les bases de données Google Scholar et PubMed entre janvier 2000 et décembre 2013 ont été examinés par Khaki afin d'évaluer l'impact de ces molécules sur la fonction reproductrice mâle. Afin d'assurer la fiabilité de l'étude, les données ont été extraites par deux investigateurs sans concertation (Khaki, 2015).

Les effets de la gentamicine sur le tissu testiculaire ont été évalués par microscopie électronique. Un espace anormal entre les cellules de Sertoli, des lysosomes et de l'hétérochromatine ont été visualisés chez les animaux traités à la gentamicine.

Dans une autre étude, les effets sur le tissu testiculaire et les paramètres du sperme suite au traitement avec certains antibiotiques, dont la gentamicine, ont été évalués. La gentamicine a diminué de manière significative le poids de l'épididyme, du testicule et des vésicules séminales mais aussi la viabilité, la motilité et le nombre de spermatozoïdes.

In vitro, la gentamicine a diminué la motilité et la vélocité des spermatozoïdes, elle n'améliorait donc pas la motilité des spermatozoïdes dans le sperme contaminé par des bactéries. Par conséquent, il est préférable d'éviter l'utilisation de fortes doses de gentamicine lors de l'insémination intra-utérine.

Dans une autre étude, les réserves de spermatozoïdes dans l'épididyme caudal ainsi que leur motilité ont diminué de manière significative après l'administration de gentamicine.

Akondi et al. ont évalué les effets de la gentamicine sur le stress oxydatif testiculaire et les paramètres biochimiques chez le rat. La gentamicine produisait du stress oxydatif visualisé par l'augmentation en MDA et la diminution dans les taux de SOD et de catalase dose-dépendantes. Les spermatozoïdes ont également été affectés par la gentamicine en termes de nombre, de motilité et de viabilité. Les effets de la gentamicine sur l'apoptose testiculaire ont été évalués par test TUNEL et les résultats ont montré que la gentamicine induisait un taux plus élevé d'apoptose cellulaire.

Selon les études rapportées, la gentamicine a eu de nombreux effets indésirables sur l'appareil reproducteur masculin. « En outre, la dose et la durée du traitement étaient directement liées aux effets indésirables de la gentamicine, il serait donc préférable d'utiliser ce médicament à une dose, une durée et une fréquence moindres » (Khaki, 2015).

Concernant la gentamicine, au 14/10/22, 780 évènements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine sur le site de l'Eudravigilance et 7 cas se rapportent à l'appareil reproducteur tel que chez les mâles reproducteurs un seul cas est rapporté, un cas d'hémorragie préputiale (EMA, 2022).

En conclusion, de nombreuses données sont disponibles chez le rat afin d'évaluer l'impact de la gentamicine sur la fonction reproductrice mâle. Du fait, d'effets pro-apoptotiques causant ainsi des lésions histologiques testiculaires, une altération de la

spermatogénèse et une dégradation de la qualité spermatique, la molécule n'est pas recommandée d'emploi chez les chiens reproducteurs.

- ***Framycétine***

Peu de données concernant la sécurité reproductive de la **framycétine** (Tableau 15) chez le mâle sont disponibles.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la framycétine et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Dans l'étude de Timmermans (1974), des rats mâles ont été traités quotidiennement avec différents antibiotiques dont de la framycétine à la dose de 10 mg/kg. Après 8 jours, les animaux ont été sacrifiés et les modifications de la spermatogénèse ont été étudiées. La framycétine appartenait au second groupe d'antibiotiques défini par les auteurs selon leur effet sur la spermatogénèse. Etaient regroupés dans cette catégorie, les antibiotiques qui ont induit une altération de la mitose dans les spermatogonies et un arrêt de la méiose dans les spermatocytes I. Des dégénérescences nucléaires ont été notées dans les spermatocytes I et II. Les enzymes déshydrogénases étaient actives dans les cellules interstitielles et les spermatogonies mais moins que dans les autres cellules germinales témoignant ainsi des cibles cellulaires de cet antibiotique (Timmermans, 1974).

Concernant la framycétine, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, les rares données disponibles révèlent que la framycétine serait toxique pour la fonction reproductrice mâle en provoquant une altération de la division des cellules germinales et leur dégénérescence.

- ***Spectinomycine***

Chez le chien, la **spectinomycine** (Tableau 16) n'est utilisée qu'en association avec la lincomycine. L'impact de ces molécules sur les spermatozoïdes a été étudié *in vitro* sur de la semence de buffle (Akhter *et al.*, 2008). On regrettera dans ces expériences l'utilisation conjointe d'autres molécules.

Dans l'étude d'Akhter *et al.* (2008), 10 buffles domestiques ont été prélevés deux fois successives une fois par semaine pendant 3 semaines consécutives afin d'étudier l'impact de deux combinaisons d'antibiotiques (streptomycine et pénicilline ou gentamicine, tylosine, lincomycine et spectinomycine) sur la conservation spermatique *in vitro*. Aucune vérification de la qualité spermatique n'a été effectuée au préalable de l'étude. La semence ainsi collectée a été mise en culture puis diluée avec les combinaisons d'antibiotiques sus-citées ou sans antibiotiques afin d'étudier l'impact de ces conservateurs sur les paramètres spermatiques. La motilité spermatique, la longévité des spermatozoïdes et l'intégrité membranaire ne différaient pas entre les trois groupes jusqu'au 3^e jour de conservation. Cependant, au 5^e jour de conservation, la motilité spermatique, la longévité des spermatozoïdes et l'intégrité membranaire étaient meilleures pour la première combinaison d'antibiotiques (streptomycine et pénicilline) que pour les deux autres groupes. Au cours des 5 jours de conservation, la morphologie du capuchon acrosomal et le taux d'anomalies morphologiques de la tête, de la pièce intermédiaire ou de la queue des spermatozoïdes étaient inchangés en comparant les 3 groupes (Akhter *et al.*, 2008).

Malgré ces différences dans les paramètres spermatiques, après insémination artificielle, aucune différence significative du taux de gestation n'a été observée entre les deux groupes dont la semence était diluée avec des antibiotiques (Akhter *et al.*, 2007).

Dans une autre étude de Gloria *et al.* (2014), le sperme de 10 taureaux a été dilué respectivement avec un conservateur sans antibiotique pour le groupe contrôle, un conservateur agrémenté de gentamicine, tylosine, spectinomycine et de lincomycine ou ce même conservateur avec de l'ofloxacine ou encore du ceftiofur et de la tylosine. Bien que la motilité globale des spermatozoïdes était similaire dans le sperme frais dilué avec les différents traitements, une réduction significative de la motilité progressive a été constatée dans le sperme refroidi dilué avec des antibiotiques indépendamment du type d'antibiotique utilisé. En effet, la vitesse rectiligne était réduite dans les échantillons refroidis, en particulier dans ceux avec des antibiotiques. Cependant, l'intégrité membranaire et acrosomale était améliorée de manière significative dans les échantillons congelés avec des antibiotiques par rapport aux échantillons sans (Gloria *et al.*, 2014)

Enfin, Tanyildizi et Bozkurt (2003) ont mené une expérience *in vivo* pour étudier les effets des combinaisons lincomycine-spectinomycine et sulfaméthoxazole-triméthoprimine sur l'enzyme hyaluronidase du sérum et du sperme ainsi que sur les caractéristiques spermatiques des béliers. Les antibiotiques ont été administrés aux doses de 15 mg/kg par voie intra-musculaire et de 12 mg/kg par voie orale respectivement. Des prélèvements sanguins et de semence étaient effectués 4, 12, 24, 48, 72, 192 et 384 h après le traitement. Une augmentation significative de l'activité hyaluronidase dans le sperme de bélier des groupes traités a été observée jusque 48 h après l'administration. En outre, une augmentation significative du pourcentage de spermatozoïdes mobiles chez les béliers traités a été mise en évidence alors même qu'une réduction de la concentration en spermatozoïdes et de leur nombre total était visible en parallèle. En conclusion, ces résultats ont montré que l'association lincomycine-spectinomycine n'avait pas d'effets néfastes sur l'activité hyaluronidase et la motilité des spermatozoïdes. Cependant, l'utilisation de cette combinaison d'antibiotiques chez les béliers reproducteurs pendant la saison reproductrice n'est pas recommandée en raison de la diminution de la concentration en spermatozoïdes (Tanyildizi et Bozkurt, 2003).

Aucun dossier EPARS n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Concernant la spectinomycine, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, les seules données *in vivo* disponibles semblent montrer que des effets toxiques sont attendus chez les béliers et notamment une réduction du nombre total de spermatozoïdes alors que leur motilité ne semble pas être affectée par le traitement. Pourtant, *in vitro*, sur du sperme de buffle, la motilité était également impactée par le traitement sans altération du taux de fécondation.

- **Néomycine**

Des données sont disponibles concernant la sécurité d'emploi de la **néomycine** (Tableau 17) par rapport aux performances reproductrices mâles.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la néomycine et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

L'impact de ces molécules sur les spermatozoïdes a été étudié *in vitro* sur de la semence de dinde (Touchburn et Nestor, 1971). Après mesure du volume de sperme produit immédiatement avant et toutes les deux semaines pendant la période de reproduction (Février-Mai) chez 42 dindes mâles traitées par 110 mg/kg ou 440 mg/kg de néomycine-terramycine ou encore non traitées. L'association néomycine-terramycine a augmenté la concentration en spermatozoïdes en mai, mais pas en mars. Cette augmentation était toutefois accompagnée d'une hausse très significative du nombre de spermatozoïdes anormaux. Le volume du sperme n'a pas été affecté par la supplémentation en antibiotiques (Touchburn et Nestor, 1971).

Chez le rat, dans l'étude de Khaki et al. (2008), le traitement à base de néomycine n'a pas provoqué de modification du poids testiculaire, épидидymaire et des vésicules séminales. La qualité spermatique a été affectée par le traitement à base de néomycine et notamment la viabilité, le nombre de spermatozoïdes et la motilité spermatique. A l'examen histologique, une hausse du nombre de cellules germinales apoptotiques a été visualisée (Khaki *et al.*, 2008).

Dans un second essai clinique randomisé contrôlé (Khaki et al., 2007), les effets des fluoroquinolones (ofloxacine) et des aminoglycosides (gentamicine, néomycine, streptomycine) sur l'apoptose du testicule ont été évalués par le test Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP Nick End Labelling (TUNEL). La néomycine provoquait une recrudescence de l'apoptose cellulaire par rapport au groupe témoin.

Des données sont également disponibles chez les ruminants. Dans une étude préliminaire de Zaugg et Almquist (1973) visant à étudier l'effet de l'ajout de néomycine (0, 160, 320, 480, 640, 1 280 et 2 560 µg/ml de diluant) à un éjaculat de taureau, les deux plus fortes concentrations étaient toxiques pour la motilité spermatique au cours d'un stockage de 14 jours à 5°C. Concernant les autres dilutions, les différences de vitalité entre les groupes de traitement n'étaient pas significatives, sauf à la concentration de 480 µg/ml où la vitalité était significativement réduite du fait d'une baisse drastique de la motilité de certains éjaculats. La raison de cette toxicité élevée était inconnue, mais elle ne s'était pas produite sur tous les éjaculats traités à cette concentration. A la concentration de 640 µg/ml, aucun effet toxique de la néomycine n'était recensé sur les spermatozoïdes bovins (Zaugg et Almquist, 1973).

En revanche, cette toxicité n'a pas été confirmée par d'autres études notamment celle d'Alavi-Shoushtari et al. (2007) dans laquelle du sperme de buffle a été dilué avec un conservateur seul ou contenant respectivement de la tiamuline, de la néomycine, de la tétracycline, du florfenicol, de la pénicilline G ou de la lincospectine au double de la concentration observée aux doses recommandées. Une évaluation de la qualité du sperme a été effectuée immédiatement après la dilution, 18 h après le stockage à 4 degrés et emballage dans les paillettes ou encore après congélation dans l'azote liquide ou après décongélation dans un bain-marie à 37 degrés pour étudier si ces antibiotiques ont un effet négatif sur les spermatozoïdes pendant le processus de congélation et de décongélation. La comparaison des résultats avec ceux du groupe témoin (l'échantillon ayant subi le même processus sans ajout d'antibiotiques) a indiqué que tous les échantillons dilués avec des antibiotiques avaient un pourcentage plus faible de spermatozoïdes présentant une morphologie anormale que le groupe témoin à 0 et 18 h. La viabilité des spermatozoïdes et leur motilité n'ont pas été affectées par l'ajout de néomycine (Alavi-Shoushtari *et al.*, 2007).

Ces résultats ont été confirmés par l'étude de Qadeer et al. (2013) dans laquelle le pourcentage de motilité des spermatozoïdes de buffle, leur viabilité et leur intégrité membranaire

étaient restés similaires lorsque la semence de buffle a été diluée dans le conservateur seul ou avec de la néomycine (Qadeer *et al.*, 2013).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible pour la néomycine sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, la néomycine a altéré le nombre de spermatozoïdes, la vitalité et la motilité spermatique chez des rats *in vivo*. Chez le rat, une augmentation de l'apoptose testiculaire suite à un traitement à la néomycine a été observée. Toutefois, les données ne sont pas en faveur d'une altération des caractéristiques spermatiques des buffles suite à un traitement à base de néomycine. Une altération de la qualité spermatique pourrait survenir chez les chiens reproducteurs.

- ***Dihydrostreptomycine***

Des données concernant la sécurité d'emploi pour la fonction reproductrice mâle de la **dihydrostreptomycine** (Tableau 18) ou ses dérivés sont disponibles chez le rat, le taureau et l'homme.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la dihydrostreptomycine et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Dans l'étude *in vivo* de Seneca et Ides (1953) menée chez des rats et dans laquelle de la streptomycine a été injectée par voie intramusculaire cinq fois par semaine pendant 6 semaines, la streptomycine n'a pas eu d'effet significatif sur la spermatogenèse (Seneca et Ides, 1953).

Sur six échantillons de sperme de taureau laitier qui ont été dilués dans un conservateur avec de la dihydrostreptomycine avant d'être conservés à 5°C afin d'être examinés aux jours 5, 10 et 15 de stockage, aucun effet de la dihydrostreptomycine (de 0 à 8 mg/ml) sur la motilité spermatique n'a été observé. Dans l'étude de Sykes et Mixner (1951), le sulfate de dihydrostreptomycine n'était pas toxique *in vitro* pour les spermatozoïdes de taureau jusqu'à la concentration de 8 mg/ml. Toutefois, on regrettera dans cette étude la taille de l'échantillon et la méthode d'analyse inconnue pour évaluer la motilité des spermatozoïdes (Sykes et Mixner, 1951).

Des études *in vivo* ont également été réalisées afin d'étudier son impact sur la fonction reproductrice des taureaux. Dans l'étude d'Abbitt *et al.* (1984), 18 jeunes taureaux de boucherie ont été utilisés pour étudier l'effet de la dihydrostreptomycine sur la spermatogenèse, la maturation des spermatozoïdes épидидymaires et la congélation des spermatozoïdes. Pour cela, 9 d'entre eux ont reçu deux doses de 22 mg/kg à 12 h d'intervalle. Les 9 taureaux restants étaient des témoins non traités. Le traitement n'a pas modifié le pH séminal, le volume de l'éjaculat, le pourcentage de spermatozoïdes mobiles, le taux de motilité ou encore la concentration en spermatozoïdes au jour 3 et 7 de l'étude, le jour 0 étant le jour du traitement (Abbitt *et al.*, 1984).

Dans l'étude de Barth et Wood (1998), après un traitement à base de dihydrostreptomycine quotidien par voie intra-musculaire pendant 5 jours à la dose de 22 mg/kg (la dose conseillée) à un taureau ou de 44 mg/kg pour le second (le double de la dose recommandée), les caractéristiques du sperme (le volume, la densité, le taux de spermatozoïdes à mobilité progressive, le taux de spermatozoïdes ayant une anomalie morphologique) de ces deux taureaux n'ont pas été modifiées. On regrettera dans cette étude l'absence de véritable dénombrement du nombre de spermatozoïdes mais la simple évaluation visuelle macroscopique de la densité spermatique. On regrettera également le faible nombre d'individus, limitant les analyses statistiques et l'extrapolation des

résultats (Barth et Wood, 1998). Ces deux études, malgré leur faible puissance statistique, sont en accord pour évoquer l'absence d'impact sur la qualité du sperme de taureau suite à un traitement à base de dihydrostreptomycine.

Enfin, chez l'homme, la streptomycine, à des concentrations allant de 2,500 à 19,53 µg/ml, a immobilisé les spermatozoïdes en 39 h 15 minutes. Il est toutefois à noter le faible nombre d'individus inclus dans l'étude correspondante (Seneca et Ides, 1953).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible concernant la dihydrostreptomycine sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, la dihydrostreptomycine n'apparaît pas reprotoxique *in vivo* ou spermicide *in vitro*. Des effets reprotoxiques ne sont pas attendus chez le chien reproducteur au vu de ces données.

C. Les macrolides

- **Spiramycine**

La sécurité d'emploi de la **spiramycine** (Tableau 19) pour la reproduction mâle a été évaluée chez la souris et chez le rat.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la spiramycine et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Dans l'étude de Timmermans (1974), des rats mâles ont été traités quotidiennement avec différents antibiotiques dont de la spiramycine à la posologie de 25 mg/kg. Après 8 jours, les animaux ont été sacrifiés et les modifications de la spermatogenèse ont été étudiées. L'activité déshydrogénase a également été évaluée et une recherche d'acide désoxyribonucléique (ADN) ainsi qu'une étude morphologique ont été réalisées. Les auteurs ont défini des groupes d'antibiotiques en fonction de leurs effets sur la spermatogenèse. La spiramycine était dans le même groupe d'antibiotiques que la framycétine. Etaient regroupés dans cette catégorie, les antibiotiques ayant induits une altération de la mitose dans les spermatogonies et de la méiose des spermatocytes I. Des dégénérescences nucléaires étaient notées dans les spermatocytes I et II. Les enzymes déshydrogénases étaient actives dans les cellules interstitielles et les spermatogonies mais moins que dans les autres cellules germinales témoignant ainsi des cibles cellulaires des antibiotiques de cette catégorie (Timmermans, 1974).

Ces résultats stipulant l'induction d'anomalies mitotiques et méiotiques par le traitement à base de spiramycine, étaient en accord avec les résultats de l'étude de Fahmy (2001) dans laquelle après traitement pendant 10 jours de souris par gavage à des doses quotidiennes de 104 (moitié de la dose recommandée), 208 (dose recommandée) ou de 416 mg/kg (double de la dose recommandée), l'auteur a montré que la spiramycine avait un effet génotoxique sur les cellules germinales et induisait des anomalies morphologiques spermatiques. En effet, les spermatozoïdes des souris témoins présentaient très peu d'anomalies morphologiques mais chez les animaux traités avec les 2 doses les plus élevées de spiramycine, une augmentation significative du pourcentage de spermatozoïdes anormaux (doublé et triplé respectivement) a été démontrée. De plus, les deux doses les plus fortes ont provoqué une augmentation significative du pourcentage d'aberrations chromosomiques dans les spermatozoïdes, principalement par séparation des univalents X-Y et autosomiques mais aussi par cassures, fragmentations et translocations. L'effet était plus marqué 8

h après le traitement par la spiramycine que 24 h post-traitement, ce qui pouvait s'expliquer par le fait que la spiramycine était largement distribuée dans les tissus en quelques heures (Fahmy, 2001).

Concernant la spiramycine, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, la spiramycine induirait des anomalies de la mitose et de la méiose ainsi que des anomalies chromosomiques dans les spermatozoïdes. Des effets génotoxiques spermatiques pourraient être attendus dans l'espèce canine.

D. Les sulfamides

• *Sulfaguanidine*

L'impact d'un traitement à base de **sulfaguanidine** (Tableau 20) sur la fonction reproductrice des mâles a été étudiée chez le rat uniquement.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la sulfaguanidine et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Chez le rat, Rogers (1952) a mené une étude sur plusieurs générations afin d'évaluer l'impact d'une alimentation contenant de la sulfaguanidine au taux de 0,5% sur plusieurs générations. Sur la 4^e et la 5^e génération, 21 mâles et 24 femelles ont été accouplés. Seulement 3 des 60 accouplements des rats traités ont abouti à une gestation alors que toutes les femelles témoins ont été gestantes après accouplement avec des mâles témoins. Pour déterminer d'où venait le défaut de fertilité, des mâles traités ont été accouplés à des femelles non traitées ce qui a résulté en un faible taux de gestation (3/54). En parallèle, des femelles traitées ont été accouplées avec des mâles témoins résultant en un faible taux de gestation également, bien qu'il était meilleur (11/31) que dans le cas précédent. Sur 6 mâles traités choisis aléatoirement et accouplés avec des femelles témoins, 5 n'avaient pas essayé de copuler après 4 à 6 cycles (25 jours). Le faible taux d'accouplement était également visible lorsque six autres de ces mâles ont été accouplés avec des femelles traitées (2/6). Ces 12 mâles ont été placés avec des femelles non traitées en œstrus et leur comportement a été enregistré. Neuf des 12 rats ont ignoré la femelle même si elle se présentait de manière répétée. Dans ces 9 cas, le mâle s'était assis dans un coin ou a combattu la femelle lorsqu'elle était trop insistante. Deux autres mâles ont montré un intérêt momentané sans aucune tentative de monte. Un seul rat traité a présenté un comportement pré-copulatoire et copulatoire non-altéré identique à celui de tous les mâles témoins placés avec ces mêmes femelles. Cette étude a montré un impact négatif sur la fonction reproductive mâle après plusieurs générations exposées à la sulfaguanidine qui se traduisait par un manque d'intérêt du mâle pour la femelle et une diminution de sa fertilité (Rogers, 1952).

Une autre étude a été réalisée, par Ashburn et al. (1942), sur une seule génération de rats qui ont été nourris avec un régime purifié déficient en complexe B et contenant 1 % de sulfaguanidine mais qui ont reçu des compléments alimentaires contenant de la riboflavine, de la thiamine, de la pyridoxine, de l'acide pantothenique, de l'acide nicotinique et de la choline. Les rats traités développaient régulièrement des lésions des vaisseaux sanguins, des muscles et de la moelle osseuse, et moins souvent des lésions du cœur et du foie, ainsi que des hémorragies dans divers organes et tissus sous-cutanés. Les seules lésions touchant l'appareil reproducteur masculin étaient des hémorragies occasionnelles dans les testicules et elles ne méritaient pas d'être décrites selon

les auteurs. Dans la plupart des cas, l'hémorragie était récente et il y avait généralement très peu de changements associés dans les tissus concernés (Ashburn *et al.*, 1942).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible concernant la sulfaguanidine sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, les données disponibles laissent supposer une atteinte de la fonction copulatoire sur une étude sur plusieurs générations ce qui permet de conclure que ce traitement ne devrait pas être conseillé aux reproducteurs de lignée, reproduits dans l'idée de produire de nouveaux reproducteurs. Toutefois, aucune étude étudiait l'impact d'un traitement à base de sulfaguanidine seule sur une seule génération.

- **Sulfadiméthoxine**

L'impact de la **sulfadiméthoxine** (Tableau 21) sur la fonction reproductrice mâle a été testé dans plusieurs espèces.

Le dossier EPARS du Sulfalon® n'est pas disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Dans l'étude de Marusich *et al.* (1971), des groupes de 19 poules ont été nourris avec un aliment contenant l'association sulfaméthoxine-ormétoprime à 5 fois la dose recommandée par le fabricant de la spécialité utilisée (Rofenaid®). Des mâles, séparés des femelles, ont également été divisés en deux groupes de 4 individus, le premier étant traité à la même dose que les femelles et le second constituant un groupe témoin. Les poules ont été inséminées artificiellement toutes les semaines avec un pool de sperme collecté toutes les semaines auprès des 4 mâles respectifs alimentés avec la même ration que les poules. Le traitement était poursuivi pendant 21, 26, 27 et 30 jours. Les résultats ont montré que ce traitement, pendant 21 à 30 jours, n'impactait pas les performances reproductrices comme la production d'œuf, le taux de fertilité, le taux d'éclosion et les performances de croissance des oisillons (Marusich *et al.*, 1971). Ces résultats ont montré une absence d'impact du traitement sur la fonction reproductrice mâle et femelle.

Chez le rat, Bagdon *et al.* (1959) ont montré que de la sulfadiméthoxine, incorporée au régime alimentaire et administrée à 20 rats dont 10 mâles et 10 femelles n'impactait pas la fonction reproductrice après comparaison avec un groupe contrôle. Après 11 semaines de traitement, les rats ont été appariés et accouplés pour obtenir une première génération. Le nombre et la taille des portées étaient inchangés entre les deux groupes (Bagdon *et al.*, 1959). Le design de l'étude ne permettait pas de distinguer les effets de la sulfadiméthoxine sur la fertilité mâle et femelle.

Dans une autre étude menée par Randall *et al.* (1959), les examens histologiques des organes reproducteurs menés dans le cadre de l'étude de toxicité chronique réalisée sur 13 semaines sur des groupes de 10 rats ou de 3 chiens, avec des doses de 25, 50, 100 ou 200 mg/kg, étaient normaux (Randall *et al.*, 1959).

Concernant la sulfadiméthoxine, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, chez le chien une administration chronique de sulfadiméthoxine ne semblerait pas induire de lésions testiculaires. Dans les autres espèces évaluées, aucun effet sur la fertilité n'a été mis en évidence. La molécule apparaît plutôt fiable d'utilisation chez les mâles reproducteurs.

- **Sulfadiazine**

Quelques données concernant la sécurité d'emploi pour la fonction reproductrice mâle de la **sulfadiazine** (Tableau 22) ont été trouvées chez l'homme.

Le dossier EPARS du Diatrim® n'est pas disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Neuf jeunes étudiants en médecine en bonne santé et dont des échantillons de sperme avaient été examinés périodiquement au préalable, ont été sélectionnés dans l'étude de Osenkop et Macleod (1947). Après une période de contrôle préliminaire afin de vérifier la qualité initiale du sperme, le traitement à base de sulfadiazine à la dose de 1 g et de bicarbonate de sodium, administré 4 fois par jour pendant 15 jours, a débuté. Cette dose était considérée comme légèrement supérieure à la dose recommandée et proche de la dose maximale compatible avec la sécurité sur une période de 2 semaines. Les échantillons de sperme ont été examinés environ deux fois par semaine et la collecte a été poursuivie pendant 6 semaines après la fin du traitement afin de détecter tout effet retard du médicament. Les données ont montré qu'il n'y avait pas de constance dans la réponse de chaque individu au médicament. Dans un seul cas, le comptage de spermatozoïdes a diminué jusqu'à un niveau que les auteurs considéraient comme infertile, mais ils ont souligné que les échantillons pré-traitement de cet individu se situaient également dans la fourchette de numération correspondant à une fertilité altérée. Une diminution apparente du nombre moyen de spermatozoïdes (à la fois par unité de volume et au total) a été constatée mais cette variation était si faible qu'elle correspondait aux limites normales de variation. En outre, à aucun moment la concentration en spermatozoïdes n'a diminué jusqu'à la limite supérieure de la fourchette d'infertilité. Aucun changement significatif de la motilité et la morphologie des spermatozoïdes n'a été mis en évidence pendant et suite au traitement. Chez l'homme, le traitement de 2 semaines à base de sulfadiazine n'a pas eu d'impact négatif franc sur la qualité de l'éjaculat (Osenkop et MacLeod, 1947).

En revanche, Guru et al. (2004), ont mis en évidence un effet toxique du complexe Zn(II)-sulfadiazine. Dans cette étude, des lésions histologiques testiculaires ont été visualisées : les tubules séminifères étaient hypertrophiés, l'épithélium germinal était endommagé partiellement, des espaces étaient présents entre les lobules, les spermatides et spermatozoïdes matures étaient dégénérés et vacuolisés, les cellules de Sertoli, les spermatocytes et les spermatides étaient atrophiés (Guru et al., 2004).

Concernant la sulfadiazine, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, des effets inconstants ont été mis en évidence. Seule, la sulfadiazine n'a pas altéré la qualité spermatique de neuf hommes mais en association avec du zinc, des lésions histologiques testiculaires ont été mises en évidence. Les données sont trop peu nombreuses pour conclure sur la sécurité d'emploi de la sulfadiazine chez les mâles reproducteurs.

- **Sulfaméthoxyypyridazine**

Peu d'articles concernant la sécurité d'emploi pour la fonction reproductrice mâle de la **sulfaméthoxyypyridazine** (Tableau 23) ont été trouvés.

Le dossier EPARS du Septotryl® n'est pas disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

La Food and Drug Administration (FDA) a signalé des effets secondaires des sulfonamides ce qui a motivé la réalisation d'une enquête, par Prasad (1996), sur les performances reproductives de travailleurs d'usine qui participaient à la préparation de médicaments à base de sulfonamides (sulfaméthoxy-pyridazine, sulfaméthoxazole-triméthoprime et sulfaphénazole). A l'aide d'un questionnaire, des données ont été recueillies sur l'âge, le sexe, la nature de la profession, les habitudes notamment vis à vis du tabagisme, les antécédents familiaux et médicaux, les mariages consanguins mais surtout le nombre d'enfants, les avortements, les mort-nés, les naissances prématurées et les malformations congénitales chez leurs enfants. Un groupe de travailleurs qui n'étaient exposés à aucun médicament mais qui appartenaient au même groupe d'âge et au même statut socio-économique a servi de contrôle. Parmi les travailleurs exposés aux sulfamides, la fréquence des avortements, des mortinaissances et des naissances prématurées chez leurs épouses et le nombre de malformations congénitales chez leur progéniture étaient plus élevés que chez les témoins non exposés. L'augmentation de la fréquence des avortements et la diminution des naissances vivantes chez les épouses de travailleurs aussi bien fumeurs que non-fumeurs étaient significatives par rapport aux fréquences observées dans le groupe témoin respectivement fumeur ou non-fumeur. Les autres paramètres reproductifs ont été altérés mais sans atteindre la significativité (Prasad, 1996).

Aucun autre article concernant la sécurité d'emploi pour la fonction reproductrice mâle de la sulfaméthoxy-pyridazine n'a été identifié.

Concernant la sulfaméthoxy-pyridazine, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, des effets reprotoxiques ont été observés suite à l'exposition chronique de travailleurs aux sulfonamides sans pouvoir préciser quelle molécule était la plus impactante.

- ***Sulfadimidine ou sulfaméthazine***

Aucun article concernant la sécurité d'emploi pour la fonction reproductrice mâle de la **sulfadimidine** (Tableau 24) n'a été identifié.

Le dossier EPARS de l'Amphoprim® n'est pas disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Concernant la sulfadimidine, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, aucune donnée ne permet de conclure sur la sécurité d'emploi de la sulfadimidine sur la fonction reproductrice mâle.

- ***Sulfaméthoxazole***

La sécurité d'emploi du **sulfaméthoxazole** (Tableau 25) pour la fonction reproductrice mâle a été principalement étudiée lors d'une co-administration avec le triméthoprime.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant du sulfaméthoxazole et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Deux études ont été réalisées chez le rat. Dans l'étude de Salarkia et al. (2017), des rats ont reçu pendant 14 ou 28 jours l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole à la dose de 30, 60 ou 120 mg/kg/j par voie intra-péritonéale, associée ou non avec de l'acide folique à la posologie d'1

mg/kg/j. A la fin des 14 ou 28 jours, leurs testicules ont été retirés, pesés et analysés par histologie, puis, du sperme a été récolté dans la queue de l'épididyme et les paramètres spermatiques ont été évalués. L'administration de l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole a provoqué une diminution dans la concentration en spermatozoïdes et dans leur motilité dès la dose de 30 mg/kg/j. Cette diminution se révélait dose-dépendante mais n'a pas été influencée par la durée du traitement. Dès la dose de 60 mg/kg/j, la motilité, la viabilité et la maturation spermatiques étaient fortement altérées. A la plus forte dose d'antibiotique, une diminution de la taille des testicules a été mise en évidence. Ces effets étaient partiellement atténués voire annulés par la co-administration d'acide folique notamment lors de traitement antibiotique à forte dose. De plus, l'examen histologique des testicules a montré des lésions suite au traitement antibiotique. Ces changements, partiellement limités par l'adjonction d'aide folique, comprenaient une diminution significative du diamètre moyen des tubules séminifères, du nombre de spermatocytes primaires et secondaires, de spermatogonies et de cellules de Sertoli (Salarkia *et al.*, 2017).

Ces observations ont été complétées par l'étude d'Oputiri et Elias (2014), où les individus ont été traités avec l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime à la dose de 22,4 mg/kg pendant 2, 4, 6 ou 8 semaines. Cette étude a confirmé que ce traitement entraînait une diminution du nombre de spermatozoïdes et de leur motilité mais cette diminution se révélait temps-dépendante et n'était significative qu'aux semaines 6 et 8. Une augmentation temps-dépendante du nombre de spermatozoïdes ayant une morphologie anormale, uniquement significative aux semaines 6 et 8, a été mise en évidence. Le traitement à base de sulfaméthoxazole et de triméthoprime a toutefois provoqué une augmentation temps-dépendante de la concentration de MDA testiculaire, marqueur de la lipoperoxydation, qui devenait significative après 6 semaines de traitement ainsi qu'une diminution temps-dépendante du niveau de SOD testiculaire significative à la semaine 8. Après 8 semaines de traitement, l'histologie a révélé que l'interstitium tubulaire était élargi par de l'œdème, que la membrane basale des tubules séminifères était épaissie et qu'il y avait un défaut de maturation des spermatocytes. Toutefois, le poids testiculaire n'a pas été affecté par le traitement (Oputiri et Elias, 2014).

Des données sont également disponibles chez les ruminants. Les effets de l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime sur l'enzyme hyaluronidase du sérum et du sperme ainsi que sur les caractéristiques spermatiques de béliers ont été évalués dans l'étude de Tanyildizi et Bozkurt (2003). L'association sulfaméthoxazole-triméthoprime a été administrée à la dose de 12 mg/kg par voie orale. Des prélèvements sanguins et de semence ont été effectués 4, 12, 24, 48, 72, 192 et 384 h après la fin du traitement. L'activité de la hyaluronidase dans le sperme de bélier était augmentée à tous moments, sauf 72 et 384 h après l'administration de sulfaméthoxazole et de triméthoprime alors que son activité sérique augmentait entre 48 et 72 h. En outre, une augmentation significative du pourcentage de spermatozoïdes mobiles chez les béliers traités a été mise en évidence alors même qu'une réduction de la concentration en spermatozoïdes et de leur nombre total était visible. Aucune corrélation significative n'a été observée entre les activités hyaluronidase du sérum et du sperme ainsi qu'avec les caractéristiques spermatiques (Tanyildizi et Bozkurt, 2003).

En conclusion, ces résultats ont montré que l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime n'avait pas d'effet néfaste sur les activités hyaluronidase et la motilité des spermatozoïdes. Cependant, l'utilisation de ces deux antibiotiques chez les béliers pendant la saison reproductrice n'était pas recommandée par les auteurs en raison de la diminution de la concentration en spermatozoïdes induite par le traitement (Tanyildizi et Bozkurt, 2003).

Dans une étude publiée par Bedford-Guaus et McDonnell (1999), un groupe de chevaux a reçu du triméthoprime-sulfaméthoxazole mais aussi de la pyriméthamine pendant 90 jours alors que le groupe témoin n'a pas été traité. Le traitement n'a pas eu d'effets négatifs concernant les caractéristiques du sperme (volume, concentration des spermatozoïdes, nombre de spermatozoïdes, pourcentage de spermatozoïdes à motilité progressive, pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux et pH), le volume testiculaire (largeur, hauteur et longueur), la production de sperme ([nombre total de spermatozoïdes]/volume estimé du parenchyme testiculaire en cm³), la libido (la latence d'érection, la latence d'éjaculation), l'érection (rigidité de l'érection, maintien de l'érection pendant la poussée, détumescence après éjaculation). Toutefois, il a impacté les mesures quantitatives de l'efficacité éjaculatoire (nombre de montes pour éjaculer, nombre de poussées sur la montée éjaculatoire, nombre de pulsations éjaculatoires, notation descriptive de la performance des montes et de leur schéma rythmique). En effet, « à 30, 60 et 90 jours, 4 des 6 étalons traités présentaient une instabilité au moment de la monte, des poussées maladroites ou faibles, une incapacité à fléchir le dos et des impulsions éjaculatoires filiformes ou inapparentes qui se traduisaient par un écoulement de sperme plutôt que par une expulsion énergique ». En conséquence, le traitement par le triméthoprime-sulfaméthoxazole et la pyriméthamine n'a pas affecté la qualité du sperme, sa production, le volume testiculaire, la libido ou l'érection ou la libido mais il a altéré l'efficacité éjaculatoire (Bedford-Guaus et McDonnell, 1999).

La FDA a signalé des effets secondaires des sulfonamides ce qui a motivé la réalisation d'une enquête, par Prasad (1996), sur les performances reproductives de travailleurs d'usine qui participaient à la préparation de médicaments à base de sulfonamides (sulfaméthoxypyridazine, sulfaméthoxazole-triméthoprime et sulfaphénazole). A l'aide d'un questionnaire, des données ont été recueillies sur l'âge, le sexe, la nature de la profession, les habitudes notamment vis à vis du tabagisme, les antécédents familiaux et médicaux, les mariages consanguins mais surtout le nombre d'enfants, les avortements, les mort-nés, les naissances prématurées et les malformations congénitales chez leurs enfants. Un groupe de travailleurs qui n'étaient exposés à aucun médicament mais qui appartenaient au même groupe d'âge et au même statut socio-économique a servi de contrôle. Parmi les travailleurs exposés aux sulfamides, la fréquence des avortements, des mortinaissances et des naissances prématurées chez leurs épouses et le nombre de malformations congénitales chez leur progéniture étaient plus élevés que chez les témoins non exposés. L'augmentation de la fréquence des avortements et la diminution des naissances vivantes chez les épouses de travailleurs aussi bien fumeurs que non-fumeurs étaient significatives par rapport aux fréquences observées dans le groupe témoin respectivement fumeur ou non-fumeur. Les autres paramètres reproductifs ont été altérés mais sans atteindre la significativité dans cette étude (Prasad, 1996).

Enfin, les effets reproductifs de cette association ont aussi été étudiés dans l'espèce canine notamment dans une étude de Anyogu et al. (2017) dans laquelle des chiens mâles ont reçu 30, 60 ou 120 mg/kg de triméthoprime-sulfaméthoxazole dans de l'eau deux fois par jour pendant 21 jours. Il n'y avait aucune différence significative dans le poids relatif des testicules dans tous les groupes. Excepté au jour 14 pour le groupe ayant reçu la plus forte dose d'antibiotiques où le taux de testostérone était supérieur, aucune différence significative du taux de testostérone circulante n'a été démontrée au cours de l'expérience. Cette augmentation, bien que surprenante a été expliquée comme la conséquence d'une hyperplasie de la glande pituitaire démontrée par l'augmentation de la Thyroid Stimulating Hormone (TSH) détectée ce jour pour ce groupe. Or, cette modification fonctionnelle de l'axe hypothalamo-hypophysaire serait à l'origine d'une production accrue de LH (non mesurée dans l'expérience) accompagnant celle de TSH et donc d'une augmentation de la

stéroïdogénèse par les cellules de Leydig. En revanche, il est à noter que le nombre de spermatozoïdes épидидymaires était le plus élevé chez les chiens du groupe traité à la dose de 30 mg/kg, laissant supposer l'absence de toxicité gonadique à cette dose. Celui du groupe traité à la plus forte dose était significativement plus faible que celui de tous les autres groupes malgré un taux de testostérone équivalent. Cette dernière observation serait à mettre en lien avec les pétéchies et hémorragies thyroïdiennes ainsi qu'avec les lésions scrotales observées chez les animaux de ce groupe (Anyogu *et al.*, 2017).

Concernant le sulfaméthoxazole, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

A des doses légèrement supérieures (30 mg/kg) aux doses thérapeutiques appliquées chez le chien, aucun effet reprotoxique sur les taux hormonaux et la concentration spermatique de l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole n'a été mis en évidence. En revanche, a des doses plus élevées, des précautions doivent être prises. Au vu des nombreux effets observés dans les autres espèces, il convient de limiter les doses et les durées de traitement pour les reproducteurs, étant donné que les effets observés étaient dose ou temps-dépendants. Enfin, d'autres études qui évalueraient de manière plus approfondie la qualité spermatique des chiens seraient nécessaires pour exclure l'existence d'effets reprotoxiques de la molécule.

E. Les quinolones et fluoroquinolones

• *Marbofloxacin*

La sécurité de la **marbofloxacin** (Tableau 26) pour les fonctions reproductrices mâles a été évaluée chez le poulet, le rat et le cerf.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la marbofloxacin et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Chez le poulet, Al-Nazawi (2008) a évalué l'impact d'un traitement à base de marbofloxacin, administré par voie orale aux doses respectives de 10, 20 et 40 mg/kg quotidiennement pendant 10 jours sur la qualité spermatique, les caractères sexuels secondaires et les taux hormonaux. Cet essai randomisé contre témoin n'a dévoilé aucune différence dans les proportions de spermatozoïdes de morphologie normale ou anormale à l'issue du traitement par rapport aux témoins (véhicule). Cependant, une tendance à la diminution de la motilité a été notée à la plus forte dose de traitement bien que cette différence n'était pas significative. Le poids de la crête et celui des fanons étaient inchangés par le traitement. La concentration en testostérone était similaire dans tous les groupes (Al-Nazawi, 2008). Il est suggéré par cette étude que la marbofloxacin aux doses utilisées était sans danger pour la reproduction des poulets mâles.

En revanche, une étude chez le rat mâle de Mousa *et al.* (2011) a montré un impact plus important du traitement à base de marbofloxacin sur la fonction reproductrice mâle. Dans cette étude, 45 rats ont été divisés en 3 groupes de 15 individus chacun tel que : le premier et le second groupe ont reçu une injection intra-musculaire de marbofloxacin à la dose de 7,2 mg/kg ou de 14,4 mg/kg respectivement et le troisième groupe a reçu une injection intra-musculaire de 0,3 ml de solution salée. Le traitement a été réalisé pendant 5 jours consécutifs. Les résultats ont montré que l'administration de marbofloxacin induisait une variété d'effets indésirables comme la réduction du poids testiculaire, de l'épididyme et des organes sexuels accessoires, une diminution du nombre et

de la mobilité des spermatozoïdes ainsi que la diminution du taux de testostérone sérique (Mousa *et al.*, 2011).

Toutefois, l'impact de l'utilisation de la marbofloxacin sur la fonction reproductrice masculine a été évalué dans d'autres espèces notamment chez les ruminants.

Dans l'étude de Gómez-Martín *et al.* (2013), l'efficacité d'un traitement de 5 jours à base de marbofloxacin, administré par voie intra-musculaire à la posologie de 2 mg/kg/j à des cerfs, sur sa capacité à réduire la présence de mycoplasmes dans le sperme et son impact sur les caractéristiques spermatiques ont été évalués. Afin d'évaluer la qualité du sperme, des échantillons ont été prélevés tous les 12 jours en commençant 48 jours avant l'initiation du traitement et en terminant 48 jours après sa fin. Par rapport aux résultats pré-traitement, la motilité des spermatozoïdes a été significativement réduite suite à l'administration de la marbofloxacin jusqu'à 40 jours après le traitement. Après 40 jours post-traitement, une légère restauration de la motilité était visible. Cette restauration suggérait une altération réversible de la qualité spermatique. Le volume du sperme et la concentration en spermatozoïdes n'ont pas été affectés de manière significative par le traitement (Gómez-Martín *et al.*, 2013).

Concernant la marbofloxacin, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, bien qu'une absence d'effets secondaires sur la fonction reproductrice mâle aurait été mise en évidence chez le poulet, la marbofloxacin serait suspectée de réduire la qualité spermatique (motilité voire nombre de spermatozoïdes) et de modifier le poids des organes sexuels chez le rat. Chez le cerf, la qualité spermatique aurait mis 40 jours avant d'être progressivement restaurée. Le traitement à base de marbofloxacin n'est pas recommandée à un chien reproducteur proche de la saillie ou du prélèvement.

- **Enrofloxacin**

La sécurité d'emploi de l'**enrofloxacin** (Tableau 27) pour les mâles reproducteurs a été évaluée chez le poulet, la souris et chez le rat.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de l'enrofloxacin et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Une étude, conduite par Al-Nazawi (2008) chez le poulet, a conclu, après l'administration orale d'enrofloxacin à la dose de 10, 20 ou 40 mg/kg pendant 10 jours, qu'aucune différence dans les proportions de spermatozoïdes de morphologie normale ou anormale n'était induite par le traitement. Cependant, une tendance à la diminution de la motilité a été notée à la plus forte dose de traitement bien que cette différence n'était pas significative. Le poids de la crête et des fanons était inchangé. La concentration en testostérone était similaire entre les groupes témoin et traités. Cette étude suggérait que l'enrofloxacin aux doses utilisées était sans danger pour la reproduction des poulets mâles (Al-Nazawi, 2008).

Chez la souris, Aral *et al.* (2008) ont montré qu'un traitement de 15 jours à base d'enrofloxacin à la dose de 150 mg/kg, administré par voie sous-cutanée, entraînait des effets néfastes sur le système reproducteur mâle. Une diminution du nombre et de la motilité des spermatozoïdes épидидymaires était observée. Le nombre de spermatozoïdes anormaux a

augmenté dans le groupe traité. L'observation histologique des testicules a montré une spermatogenèse normale avec des cellules spermatogènes à différents stades de développement chez les souris témoins mais des changements dégénératifs modérés à sévères (vacuolisation des cellules de Sertoli, stroma aminci, diminution du nombre de spermatozoïdes dans la lumière tubulaire) chez les individus traités à l'enrofloxacin. Ce médicament était à l'origine de la perturbation de la spermatogenèse, entraînant des anomalies morphologiques des spermatozoïdes et une diminution de leur motilité (Aral *et al.*, 2008).

Enfin, deux autres études ont été menées chez le cerf.

Dans la première étude, Yücel *et al.* (2021) ont montré que l'enrofloxacin pouvait induire des altérations spermatiques et hormonales. Dans cette étude, 24 cerfs ont été divisés en trois groupes : le premier constituant le groupe témoin, le second recevant une dose unique de 20 mg/kg d'oxytétracycline et le dernier recevant une dose quotidienne de 2,5 mg/kg par voie intra-musculaire d'enrofloxacin. Des échantillons de sérum et de sperme ont été prélevés sur les mâles 1, 3, 5, 7 et 9 jours après l'initiation du traitement. Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas de changement dans le volume spermatique, le taux de spermatozoïdes anormaux et le rapport spermatozoïdes morts/vivants après l'administration d'enrofloxacin. Cependant, une diminution de la densité des spermatozoïdes, de leur motilité, du taux de testostérone ainsi qu'une augmentation des dommages à l'ADN des spermatozoïdes ont été détectées (Yücel *et al.*, 2021).

Dans la seconde étude conduite par Sinha *et al.* (2012), seulement 6 cerfs ont été utilisés. Les mâles ont reçu de l'enrofloxacin à la dose de 5 mg/kg par voie intramusculaire pendant 7 jours. La différence dans le volume séminal n'a jamais atteint la significativité. La qualité de la semence décroissait significativement bien que progressivement avant d'être lentement restaurée. Ce sont les éjaculats numéro 4 et 9 qui présentaient respectivement la motilité globale et progressive la plus altérée. Tous les paramètres observés ont suivi la même tendance mais l'altération maximale de chaque paramètre était toutefois atteinte à des moments différents. L'augmentation la plus significative du pourcentage d'anomalies de la tête, du milieu et de la queue des spermatozoïdes a été observée respectivement dans le 4^e, 3^e et 6^e éjaculat après l'administration parentérale d'enrofloxacin. La concentration en spermatozoïdes était la plus faible au 4^e éjaculat alors que c'était dans le 12^e éjaculat que le taux de spermatozoïdes vivants était le plus altéré. Après l'administration du médicament, la qualité du sperme a donc diminué progressivement pour devenir lentement normale après le 14^e éjaculat (Sinha *et al.*, 2012).

Ces deux études ont suggéré l'existence d'une altération de la qualité de la semence suite au traitement à base d'enrofloxacin chez le cerf, ce qui appuyait les résultats obtenus chez la souris.

Concernant l'enrofloxacin, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, des altérations de la qualité spermatique seraient causées par un traitement à base d'enrofloxacin chez la souris (dose toxique) et chez le cerf. Le traitement n'est pas conseillé chez les chiens reproducteurs devant reproduire dans les quelques mois suivants le traitement.

- **Orbifloxacin**

Aucun article concernant la sécurité d'emploi de l'**orbifloxacin** (Tableau 28) pour les mâles reproducteurs n'est disponible mais des études de reprotoxicité menées chez le rat sont disponibles.

Le dossier EPARS du Posatex® est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a). Ce dossier rapporte deux études reprotoxicité qui ont été menées chez le rat et dans laquelle de l'orbifloxacin a été administrée par voie orale. Aucun effet sur la fertilité des mâles n'a été observé (EMA, 2008b)

Concernant l'orbifloxacin, au 05/10/22, 1 121 évènements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine dont 3 concernent l'appareil reproducteur et un seul concerne les mâles : 1 cas de néoplasie du tractus reproducteur (EMA, 2022).

En conclusion, les données chez le rat rapportées dans les dossiers EPARS et les données de pharmacovigilance chez le chien ne laissent pas supposer l'existence de troubles reproducteurs suite à l'administration d'orbifloxacin.

- ***Pradofloxacin***

Aucun article concernant la sécurité d'emploi de **la pradofloxacin** (Tableau 29) vis-à-vis des performances reproductrices mâles n'est disponible.

Le dossier EPARS du Veraflox® est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a). Une étude sur une génération a été rapportée dans ce dossier. Des doses de 0, 100, 500 et 2 500 ppm ont été administrées à des rats mâles et femelles via leur alimentation. Aucun effet n'a été observé sur la reproduction et sur les portées jusqu'à une dose de 2 500 ppm (EMA, 2007).

Concernant la pradofloxacin, au 05/10/22, 39 évènements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine dont 2 concernent l'appareil reproducteur mais un seul concerne les mâles : 1 cas d'orchite (EMA, 2022).

En conclusion, les données de pharmacovigilance chez le chien et les données de l'étude de reprotoxicité menée chez le rat ne laissent pas supposer qu'il existe un risque pour la fonction reproductrice mâle. Aucune donnée supplémentaire n'est disponible.

F. Les polypeptidiques

- ***Polymyxine B***

Les informations concernant l'impact sur la reproduction mâle humaine de la **polymyxine B** (Tableau 30) sont minimales (Drobnis et Nangia, 2017).

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la polymyxine B et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Seules quelques données concernant l'impact d'une exposition *in vitro* sur les spermatozoïdes de différentes espèces sont disponibles. Toutefois, la distribution de la molécule dans les organes reproducteurs et sa concentration dans la semence ne sont pas connues.

Foot et Bratton (1950) ont étudié l'impact de la polymyxine *in vitro* sur la semence de bovins. Des échantillons de sperme de bovins ont été dilués dans un solvant avec de la polymyxine D aux concentrations de 0, 5, 25, 125 et 625 µg/ml puis conservés à 5°C pendant 5 jours. L'antibiotique n'a modifié la motilité spermatique à aucune des concentrations. A des concentrations de 0, 500, 1 000, 2 500 et 5 000 µg/ml, aucun effet toxique immédiat sur les spermatozoïdes n'a été noté, mais au cours de la dernière partie de la période de conservation, le pourcentage de spermatozoïdes mobiles survivant en présence de concentrations élevées de polymyxine était considérablement inférieur à celui du témoin. D'autres expériences menées dans ce laboratoire ont comparé les

polymyxines D, B et E et ont conclu que ces trois polymyxines avaient des effets similaires sur la motilité des spermatozoïdes et la croissance bactérienne. Lorsqu'elles ont été ajoutées à des concentrations allant jusqu'à 2000 µg/ml, les trois polymyxines n'étaient pas toxiques pour les spermatozoïdes bovins (Foote et Bratton, 1950).

Ces observations ont été confirmées sur les spermatozoïdes équins dans l'étude de Back et al. (1975). Aucun effet néfaste sur la motilité des spermatozoïdes n'a été mis en évidence après une exposition *in vitro* à la polymyxine B aux concentrations de 0, 250, 500, 1 000, 1 500, 2 000 ou 2 500 µg/ml (Back *et al.*, 1975).

Dans une autre étude de Timoney et al. (1979), aucun effet négatif sur la motilité spermatique n'a été observé après exposition de semence de chevaux avec de la polymyxine B contaminée par *H. equigenitalis* ou stérile (Timoney *et al.*, 1979).

Ces résultats sont confirmés par l'étude de Qadeer et al. (2013) où le pourcentage de motilité des spermatozoïdes, leur viabilité et leur intégrité membranaire étaient similaires lorsque la semence des bovins était diluée dans un conservateur seul ou avec de la polymyxine B (Qadeer *et al.*, 2013).

Concernant la polymyxine B, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, les données *in vitro* disponibles ne sont pas en faveur d'une atteinte de la qualité spermatique par la polymyxine B mais aucune donnée *in vivo* n'est disponible.

- **Colistine**

La sécurité d'emploi de la **colistine** (Tableau 31) pour les mâles reproducteurs a été évaluée chez le coq, le rat et *in vitro* chez le taureau et le bouc.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la colistine et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Linda et al. (2022) ont montré que l'administration de 75 000 UI/kg via l'eau de boisson pendant 9 jours consécutifs à 5 coqs avait un impact négatif sur leur fonction reproductrice. La colistine n'a pas affecté la couleur des éjaculats, le pH ($8 \pm 0,5$), la viscosité du liquide séminal mais elle a, cependant, diminué de manière significative tous les paramètres cinétiques spermatiques. La réduction la plus marquée était observée trois jours après le début du traitement. A ce moment du traitement, la colistine a également provoqué une réduction de la numération, de la viabilité et du volume spermatique. A neuf jours de traitement, certains paramètres cinétiques étaient améliorés si bien qu'ils se rapprochaient de ceux observés avant l'instauration du traitement, bien qu'ils demeuraient toutefois altérés (Linda *et al.*, 2022).

Chez le rat, dans une étude descriptive conduite par Timmermans (1974), la colistine (polymyxine E) au double de la dose équivalente humaine pendant 8 jours a provoqué un arrêt méiotique en pré-métaphase I et une dégénérescence nucléaire dans tous les spermatocytes. Des dégénérescences nucléaires étaient notées dans les spermatocytes I et II. Les enzymes déshydrogénases étaient actives dans les cellules interstitielles et les spermatogonies mais moins que dans les autres cellules germinales (Timmermans, 1974).

Dans une autre étude menée par Aksu et al. (2018), des groupes de 7 rats ont reçu de la colistine pendant 7 jours par gavage orale à la posologie de 73 mg/kg (dose totale). La colistine a provoqué une augmentation du stress oxydatif démontrée par l'augmentation du niveau de MDA, marqueur de la lipoperoxydation, et par la réduction du taux de glutathion et des activités de la

catalase, de la glutathion peroxydase et de la SOD. De plus, le traitement à base de colistine a induit une augmentation de l'apoptose et de l'autophagie dans les testicules des rats traités avec une élévation des niveaux d'expression de la caspase-3 et de LC3B. Une altération de la qualité spermatique accompagnait ces modifications biochimiques. Leur motilité était réduite alors que le nombre de spermatozoïdes morts augmentait tout comme le nombre de spermatozoïdes présentant une anomalie morphologique, notamment de la queue des spermatozoïdes. Enfin, une diminution non significative de la densité de spermatozoïdes a également été mise en évidence suite au traitement à base de colistine (Aksu *et al.*, 2018).

Aksu *et al.* (2021) ont confirmé tous ces résultats, 2 ans plus tard, sur un groupe de 5 rats recevant 73 mg/kg (dose totale) de colistine pendant 7 jours (Aksu *et al.*, 2021).

Enfin, des données *in vitro* sont disponibles chez les ruminants. Dans l'étude de Qadeer *et al.* (2013), le pourcentage de motilité des spermatozoïdes, leur viabilité et leur intégrité membranaire étaient restés similaires lorsque la semence de bovins a été diluée dans le conservateur seul ou avec de la colistine (Qadeer *et al.*, 2013). Ces résultats sont en désaccord avec ceux obtenus par l'équipe de Bouchicha *et al.* (2022) sur des spermatozoïdes caprins dans laquelle, l'analyse avec le système CASA® a révélé une altération de la motilité et de la vitalité des spermatozoïdes en moins de quelques heures après incubation de sperme de chèvre congelé avec de la colistine (Bouchicha *et al.*, 2022).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible concernant la colistine sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, les données *in vitro* obtenues sur du sperme de ruminants sont contradictoires mais les données *in vivo* obtenues chez le rat et le coq, laissent supposer une atteinte de la fonction reproductrice mâle lors d'un traitement à base de colistine.

G. Les tétracyclines

• Oxytétracycline

La sécurité d'emploi de l'**oxytétracycline** (Tableau 32) pour les capacités reproductrices des mâles a été évaluée chez le rat, le buffle, le bouc et le cerf.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de l'oxytétracycline et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Chez des rats, dans l'étude d'El Sawi (1989), après administration d'oxytétracycline à la posologie de 20 mg/kg par voie orale, aucun changement significatif du taux de motilité des spermatozoïdes n'était visible. En revanche, la concentration des spermatozoïdes épидидymaires a diminué de manière significative par rapport au contrôle. Aucun effet sur le poids des organes sexuels n'a été rapporté. Des changements non significatifs dans le taux de testostérone sérique des rats traités étaient visibles (El Sawi, 1989) contrairement aux conclusions dans l'étude d'Oda *et al.* (2018) qui stipulaient que l'oxytétracycline réduisait les niveaux de testostérone sériques ainsi que la motilité et la viabilité des spermatozoïdes après une injection à la dose de 200 mg/kg pendant 7 jours. De plus, dans cette dernière étude, une augmentation de la lipoperoxydation et du stress oxydatif impliquant des lésions histopathologiques dans les testicules ont été mis en évidence suite au traitement à base d'oxytétracycline (Oda *et al.*, 2018) Pour évaluer la raison de ce déclin quantitatif en spermatozoïdes, l'impact de la molécule sur la spermatogenèse a été étudié.

Timmermans (1974) a montré chez des rats mâles, sacrifiés après 8 jours de traitement quotidien avec de l'oxytétracycline à la dose de 31 mg/kg, un arrêt de la division des spermatogonies et de la méiose des spermatocytes I. De nombreux noyaux de spermatocytes I et II étaient dégénérés et gonflés et peu de spermatozoïdes étaient observés dans la lumière tubulaire. A l'exception des spermatozoïdes, la réaction de Feulgen était faible dans l'épithélium germinale démontrant le défaut en division cellulaire. L'effet minimal du groupe d'antibiotiques impliquant ces effets était toutefois attribué à l'oxytétracycline (Timmermans, 1974).

Dans l'étude d'Alavi-Shoushtari et al. (2007), du sperme de buffle a été dilué dans un conservateur seul ou contenant des antibiotiques dont de l'oxytétracycline au double de la dose recommandée. La comparaison des résultats avec ceux du groupe témoin a indiqué que l'oxytétracycline, bien que sans effet sur la viabilité des spermatozoïdes, avait un effet négatif sur leur motilité à 0 et 18 h. Cette comparaison a également indiqué que tous les échantillons dilués avec des antibiotiques avaient un pourcentage plus faible de spermatozoïdes présentant une morphologie anormale que le groupe témoin à 0 et 18 h (Alavi-Shoushtari *et al.*, 2007) Cette étude a montré le faible impact spermaticide de l'oxytétracycline. Un impact sur la motilité des spermatozoïdes n'a pas été exclu par cette étude.

De plus, Verma et al. (2000), ont rapporté une diminution de la libido suite au traitement à base d'oxytétracycline à la posologie de 50 mg quotidiennement pendant 7 jours par voie intramusculaire sur des buffles avant de progressivement revenir à la normale à l'issue du traitement (Verma *et al.*, 2000).

Pourtant, lors de l'étude de l'impact de l'oxytétracycline sur la reproduction mâle des bovins *in vivo* par Abitt et al. (1984), la motilité des spermatozoïdes n'a pas été impactée. En effet, en comparant 9 taureaux recevant une dose d'oxytétracycline de 26,4 mg/kg puis six autres doses de 17,6 mg/kg toutes les douze heures avec 9 taureaux témoins non traités, le traitement n'a pas modifié le pH séminal, le volume de l'éjaculat, la motilité spermatique 3 et 7 jours après le début du traitement. En revanche, une augmentation de la concentration en spermatozoïdes a été observée au troisième jour de l'étude. Cette augmentation résulterait de l'influence de l'oxytétracycline sur l'éjaculation. En effet, tous les taureaux traités à cette molécule ont éjaculé sans engorgement pénien palpable ni érection au 3^e jour. A l'inverse, au 7^e jour, la motilité était améliorée chez les taureaux traités à l'oxytétracycline (Abbitt *et al.*, 1984).

De même, dans l'étude de Barth et Wood (1998), chez deux taureaux traités à la tilmicosine puis à l'oxytétracycline quotidiennement par voie intra-musculaire pendant 5 jours à la dose de 10 mg/kg pour l'un et de 20 mg/kg pour l'autre, les caractéristiques spermatiques dont la motilité des spermatozoïdes n'ont pas été impactées. On regrettera toutefois dans cette étude l'absence de véritable dénombrement du nombre de spermatozoïdes mais la simple évaluation visuelle macroscopique de la densité spermatique. On regrettera également le faible nombre d'individus, limitant les analyses statistiques et l'extrapolation des résultats et enfin, que les individus de l'étude étaient préalablement inclus dans une autre étude (Barth et Wood, 1998).

La motilité a toutefois été impactée lors d'un traitement par injection intra-musculaire de 20 mg/kg d'oxytétracycline à longue action sur 5 béliers dans l'étude d'Abdel-Malak et al. (1999). En comparant les échantillons de sperme prélevés 3 semaines avant le traitement à ceux prélevés 2, 3 et 7 jours après l'injection puis chaque semaine jusqu'à cinq semaines post-traitement, une réduction significative du volume de sperme et du pourcentage de motilité individuelle ont été mis en évidence.

Le volume spermatique diminuait pendant 1 semaine avant de remonter progressivement à la normale 2 semaines après le traitement. En revanche, la motilité spermatique était altérée tout au long de l'étude. Une réduction significative du pourcentage de spermatozoïdes avec une queue enroulée a été observée au 7^e jour après le traitement, alors que l'intégrité acrosomale, la mortalité spermatique, la circonférence scrotale et le temps de réaction n'ont pas été modifiés par ce traitement. Toutefois, probablement du fait d'une réduction de flore bactérienne locale, une augmentation significative du pH vers l'alcalinité a été mise en évidence (Abdel-Malak *et al.*, 1999).

Le même constat sur la motilité spermatique suite au traitement par cette molécule a été fait chez le cerf dans l'étude de Yücel *et al.* (2021). Vingt-quatre cerfs ont été divisés en trois groupes : le premier recevant du soluté isotonique pendant 7 jours, le second recevant une dose unique de 20 mg/kg d'oxytétracycline et le troisième recevant une dose unique de 2,5 mg/kg d'enrofloxacin. Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas de changement dans le volume spermatique, le taux de spermatozoïdes de morphologie anormale et le rapport spermatozoïdes morts/vivants dans les groupes traités. Cependant, une diminution de la densité en spermatozoïdes, de leur motilité et du taux de testostérone, ainsi qu'une augmentation des dommages à l'ADN des spermatozoïdes étaient visibles après administration d'oxytétracycline suggérant l'importance d'éviter ce traitement pendant la période de reproduction des cerfs (Yücel *et al.*, 2021).

Concernant l'oxytétracycline, au 06/10/22, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible (EMA, 2022).

En conclusion, les données recueillies chez le rat sont contradictoires mais plusieurs études sont en faveur d'une influence de l'oxytétracycline sur la spermatogenèse, la motilité et la viabilité spermatique. Chez les ruminants, la molécule serait toxique *in vitro* mais toutes les études n'ont pas conclu que l'oxytétracycline avait une toxicité *in vivo*. En revanche, dans celles comptant le plus d'individus, une altération de la libido et une diminution de la motilité spermatique ont été mises en avant. La possibilité d'effets toxiques vis-à-vis des performances reproductrices pour les mâles reproducteurs n'est pas exclue.

- ***Doxycycline***

La **doxycycline** (Tableau 33) est un antibiotique largement utilisé en médecine vétérinaire des carnivores domestiques. Sa sécurité d'emploi pour la fonction reproductrice mâle a été évaluée chez la souris, le rat et l'homme.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la doxycycline et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

L'impact d'un traitement à base de doxycycline sur la fonction reproductrice mâle a été testé chez des souris. Dans l'étude de Elzeinová *et al.* (2013), des groupes de 20 souris mâles ont reçu respectivement 0, 1,4, 2,8 ou 5,5 mg/kg de doxycycline par jour via l'eau de boisson. Aucune différence significative concernant le poids des animaux n'a été relevée démontrant l'absence d'effet toxique systémique. Aux deux plus fortes doses, le traitement a significativement diminué la concentration en spermatozoïdes et altéré leur viabilité ce qui a fait suite à l'augmentation de l'apoptose. L'apoptose était détectable par l'expression d'Annexine V et l'augmentation du nombre de cellules TUNEL-positives. C'était uniquement à la plus forte dose que la morphologie de l'acrosome était significativement altérée. La distance ano-génital a été réduite significativement dans tous les groupes expérimentaux traités à la doxycycline. Alors que le poids de la prostate n'a

pas varié au cours de l'étude, la dose la plus faible de doxycycline a significativement réduit le poids des testicules ainsi que de l'épididyme et les deux doses les plus élevées ont engendré une réduction du poids de la vésicule séminale. Au cours de l'analyse histologique, une réduction de l'épaisseur de l'épithélium séminifère dépendante de la concentration en doxycycline a été observée. Aucune réduction du diamètre des tubules séminifères n'a été observée toutefois. Le nombre de cellules apoptotiques était significativement augmenté dans tous les groupes mais cette augmentation était la plus importante pour le groupe ayant reçu la plus forte dose de doxycycline. Le nombre de spermatozoïdes testiculaires et celui de spermatides étaient considérablement amoindris par comparaison avec le groupe témoin. La concentration en cellules de Sertoli, détectées par l'anticorps anti-SOX9, a été significativement réduite dans le groupe expérimental traité par la dose la plus élevée de doxycycline alors que l'abondance relative des cellules de Leydig, détectées par l'anticorps anti-INSL3, n'était modifiée dans aucun groupe expérimental. (Elzeinová *et al.*, 2013).

Chez le rat, après administration systémique, la doxycycline était retrouvée dans les testicules. En effet, dans l'étude de Blanchard *et al.* (1975), une heure après une injection intrapéritonéale de 10 mg/kg de doxycycline à des rats, la concentration de doxycycline dans tous les tissus testés, dont les testicules, était déjà supérieure à la concentration sérique. Quatre heures après l'administration, la concentration détectée dans les testicules était bien supérieure à la concentration sérique montrant ainsi que la doxycycline s'accumulait dans les testicules (Blanchard *et al.*, 1975).

D'ailleurs, chez l'homme, la molécule était même retrouvée dans le liquide séminal à une concentration équivalente à la concentration sérique. En effet, dans l'étude de Gnarpe et Friberg (1972), chez dix patients traités avec de la doxycycline à la dose de 200 mg le premier jour, puis 100 mg/jour pendant 9 jours, les concentrations dans le liquide séminal et le sérum étaient identiques pendant toute la période de traitement (Gnarpe et Friberg, 1972). Ainsi, les spermatozoïdes pouvaient être en contact direct avec la molécule d'où l'intérêt d'étudier l'impact de cette molécule sur les spermatozoïdes *in vitro*.

King *et al.* (1997) ont réalisé une étude *in vitro* où des échantillons de sperme humain cryoconservés ont été décongelés puis, de la doxycycline a été incorporée jusqu'à atteindre la concentration de 2,6 ou de 260 µg/ml. Un contact de 48 h avec l'une ou l'autre concentration n'a eu aucun impact sur les paramètres cinétiques des spermatozoïdes. En revanche, l'hyperactivation des spermatozoïdes, marqueur de leur capacitation et prérequis indispensable à la fécondation, était réduite aux deux concentrations. En outre, il n'y a pas eu de pénétration des ovocytes dépourvus de zone pellucide par les spermatozoïdes traités par la doxycycline (King *et al.*, 1997).

Dans une autre étude, conduite par Brown et Tirado (2005), des spermatozoïdes provenant d'éjaculats d'hommes fertiles ont été exposés à la doxycycline à une concentration de 2,5, 5, 10 ou 100 µg/ml. L'exposition des spermatozoïdes à la doxycycline entraînait une hyperdécondensation irréversible chez jusqu'à 30% des spermatozoïdes traités *in vitro*. Les spermatozoïdes hyperdécondensés sont des spermatozoïdes dont la taille est deux fois plus importante que celle observée chez les spermatozoïdes entièrement décondensés. Or, la condensation du génome est nécessaire à la protection du génome au cours du transit dans les voies génitales femelles. Des défauts de compaction de l'ADN peuvent être en cause dans des échecs de fécondation et de développement embryonnaire (Brown et Tirado, 2005).

Brown et Tirado (2005) ont rapporté le cas clinique d'un homme fertile, traité à la doxycycline à la posologie de 100 mg deux fois par jour pendant 5 jours, chez lequel jusqu'à 40% des spermatozoïdes ont présenté le même défaut d'hyperdécondensation à l'issue du traitement. Suite au traitement *in vivo* à base de doxycycline, les spermatozoïdes présentaient des réponses anormales similaires à celles observées pour les spermatozoïdes exposés *in vitro* à la doxycycline à la concentration de 100 µg/ml. Les spermatozoïdes sont redevenus normaux 10 jours après la fin du traitement. La signification clinique de ces réponses anormales n'est pas encore connue. Cependant, les résultats de cette étude suggéraient que les hommes traités à la doxycycline ne devraient pas fournir d'échantillons de sperme avant d'avoir arrêté le médicament pendant au moins 10 jours (Brown et Tirado, 2005).

Il est courant de prescrire dix jours de doxycycline aux hommes participant aux procédures de fécondation *in vitro* (FIV). Dans l'étude de Gago et al. (2004), 95 hommes participant à des procédures de FIV ont eu des analyses de sperme dans le cadre de l'évaluation initiale de l'infertilité. Les paramètres du sperme (densité et motilité) ont été comparés avant et après le traitement à la doxycycline. Les hommes oligospermiques et les hommes asthénospermiques ont ensuite été comparés aux hommes normospermiques pour leurs valeurs de numération et de motilité pré et post-traitement. Le traitement à la doxycycline n'a pas eu d'impact significatif sur le nombre de spermatozoïdes mais a amélioré significativement la motilité spermatique chez les hommes initialement asthénospermiques (Gago *et al.*, 2004).

Concernant la doxycycline, au 01/10/22, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2022).

En conclusion, la doxycycline provoquerait des anomalies de la séquence d'activation et de capacitation des spermatozoïdes. Ils présenteraient notamment une hyperdécondensation génomique et seraient moins hyperactivés ce qui pourrait réduire le taux de fécondation par la suite. De plus, chez le rat, la doxycycline réduirait le nombre de cellules de Sertoli, modifierait le poids des organes sexuels et la distance ano-génitale et augmenterait l'apoptose testiculaire. Des effets peuvent donc être attendus chez les reproducteurs mâles.

- **Chlortétracycline**

Aucun article concernant la sécurité d'emploi pour la fonction reproductrice mâle de la **chlortétracycline** (Tableau 34) n'a été recueilli.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la chlortétracycline et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Concernant la chlortétracycline, au 01/10/22, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2022).

En conclusion, aucune donnée n'est disponible concernant la sécurité d'emploi de la chlortétracycline pour les mâles reproducteurs.

H. Les phénicolés

• Chloramphénicol

La sécurité d'emploi du **chloramphénicol** (Tableau 35) pour les mâles reproducteurs a été évaluée chez le rat et chez l'homme.

Aucun dossier EPARS des spécialités contenant du chloramphénicol et étant destinées à l'espèce canine n'est disponible (EMA, 2015a).

Dans l'étude de Timmermans (1974), des rats mâles ont été traités quotidiennement avec du chloramphénicol à la dose de 30 mg/kg. Après 8 jours, les animaux ont été sacrifiés et les modifications de la spermatogenèse ont été étudiées. Le chloramphénicol appartenait au troisième groupe d'antibiotiques défini par les auteurs selon leurs effets sur la spermatogenèse. Étaient regroupés dans cette catégorie, les antibiotiques ayant provoqué un arrêt partiel ou total des divisions des spermatogonies et une perturbation de la méiose dans la plupart des spermatocytes. La réaction de Feulgen était faible dans toutes les cellules. L'activité de la glucose-6-phosphate déshydrogénase et de la déshydrogénase lactique était normale dans les spermatogonies. Dans toutes les autres cellules germinales, l'activité des enzymes étudiées était faible. En raison de l'absence de groupe témoin, les résultats de cette étude descriptive devraient être considérés avec précaution (Timmermans, 1974).

Dans une autre étude de Oyeyemi et Adeniji (2009), 15 rats ont été divisés en 3 groupes de 5 individus incluant un groupe témoin, un groupe traité avec du chloramphénicol à la dose de 25 mg/kg par voie orale pendant 20 jours et un groupe recevant le même traitement pendant 25 jours. À l'issue du traitement, une altération significative durée-dépendante de la motilité des spermatozoïdes, de la vitalité spermatique, du taux d'aberrations morphologiques a été mise en évidence. Ces résultats indiquaient qu'un traitement prolongé à base de chloramphénicol détériorait la qualité de la semence et potentiellement la fertilité des animaux mâles. La concentration en spermatozoïdes était aussi altérée par la mise en place d'un traitement à base de chloramphénicol sans que la prolongation du traitement n'ait augmenté son impact (Oyeyemi et Adeniji, 2009).

Chez l'homme, l'impact de ce traitement sur le spermogramme a également été étudié. Après un spermogramme de contrôle, le sperme a été recueilli par masturbation, après une période d'abstinence de trois à cinq jours. Puis, une analyse séminale a été réalisée. La motilité totale et progressive a été impactée par l'exposition de la semence au chloramphénicol. L'analyse du protéome a révélé que le chloramphénicol régulait la production de certaines protéines spermatiques ce qui pourrait expliquer ce déficit de motilité (Bisconti et al., 2022).

Concernant le chloramphénicol, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, le chloramphénicol apparaît reprotoxique pour la fonction reproductrice mâle *in vitro* et *in vivo*, chez le rat et chez l'homme. Chez le rat, ces effets étaient durée-dépendants. En cas de traitement obligatoire, il convient de limiter les doses chez un sujet reproducteur par crainte d'une altération de la motilité, la viabilité et la concentration spermatique mais aussi la morphologie des spermatozoïdes.

- **Florfenicol**

La sécurité d'emploi du **florfenicol** (Tableau 36) pour les femelles reproductrices a été peu évaluée.

Les dossiers EPARS de l'Osumnia® et du Neptra® sont disponibles sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Aucune donnée relative à la fertilité des mâles n'est disponible dans le dossier EPARS de l'Osumnia® (EMA, 2014a). La toxicité de tous les ingrédients actifs du Neptra® n'a été étudiée que pour le développement chez des rats mais leurs impacts sur la fertilité des mâles n'ont pas été étudiés (EMA, 2019a).

Dans l'étude d'Alavi-Shoushtari et al. (2007), du sperme de buffle a été dilué dans un conservateur seul ou contenant respectivement de la tiamuline, de la néomycine, de la tétracycline, du florfenicol, de la pénicilline G ou de la lincospectine au double de la dose recommandée. Une évaluation de la qualité du sperme a été effectuée immédiatement après la dilution, 18 h après le stockage à 4 degrés et emballage dans les paillettes ou encore après congélation dans l'azote liquide et décongélation dans un bain-marie à 37 degrés pour étudier si ces antibiotiques avaient un effet négatif sur les spermatozoïdes pendant le processus de congélation et de décongélation. La comparaison des résultats avec ceux du groupe témoin a indiqué que la semence diluée avec du florfenicol présentait un pourcentage plus faible de spermatozoïdes de morphologie anormale que le groupe contrôle à 0 et 18 h. La viabilité des spermatozoïdes n'a pas été affectée par les antibiotiques avant et après la congélation. Aucun effet du florfenicol sur la motilité des spermatozoïdes n'a été rapporté (Alavi-Shoushtari *et al.*, 2007).

Dans une autre étude *in vitro*, conduite par Bryła et Trzcińska (2015), après 10 jours de stockage de spermatozoïdes de porc dans un diluent contenant 200 µg/ml de florfenicol, la motilité totale et progressive ainsi que la viabilité des spermatozoïdes étaient impactées en comparaison avec des spermatozoïdes dilués avec de la gentamicine. Le degré de fragmentation de l'ADN était identique entre les deux groupes tout au long de l'étude (Bryła et Trzcińska, 2015)

Concernant le florfenicol, au 10/10/22, 2 312 évènements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine dont seulement trois cas concernent l'appareil reproducteur mais aucun ne concerne la fonction reproductrice mâle (EMA, 2022).

En conclusion, les données *in vitro* disponibles concernant le caractère toxique pour les spermatozoïdes du florfenicol sont contradictoires. Le florfenicol serait toxique pour les spermatozoïdes de porcs car il en a altéré la viabilité, la motilité et l'ADN alors qu'il n'a eu aucun effet pour ceux du buffle.

I. Les lincosamides

- **Lincomycine**

La sécurité d'emploi de la **lincomycine** (Tableau 37) pour les mâles reproducteurs a été évaluée chez le bovin, le bélier et l'étalon mais beaucoup de ces données ont uniquement été obtenues *in vitro*.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la lincomycine et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Dans l'étude *in vitro* de Berndtson et Foote (1976), lors de l'ajout de lincomycine dans de la semence bovine jusqu'à 1 000 µg/ml avec deux types de diluents conservateurs et sous deux modes de conservations (ampoules ou paillettes), aucune différence dans la fertilité après congélation post-traitement n'a été mise en évidence (Berndtson et Foote, 1976).

Ce dernier résultat n'est pas surprenant, compte tenu du fait que cet antibiotique, dans l'étude d'Alavi-Shoushtari et al. (2007), n'a pas impacté la motilité et la viabilité des spermatozoïdes bovins avant ou après congélation (Alavi-Shoushtari *et al.*, 2007).

L'impact de cet antibiotique sur des spermatozoïdes *in vitro* a également été étudié en combinaison avec d'autres antibiotiques. Dans l'étude d'Akhter et al. (2008), 10 buffles domestiques ont été prélevés une fois par semaine pendant 3 semaines consécutives afin d'étudier l'impact de deux combinaisons d'antibiotiques (streptomycine et pénicilline ou gentamicine, tylosine, lincomycine et spectinomycine) sur la conservation spermatique *in vitro*. On regrettera dans cette étude l'absence de prélèvement pré-traitement. Aucune caractéristique spermatique (motilité, longévité, intégrité membranaire, taux d'anomalies morphologiques, morphologie du capuchon acrosomal) n'a été significativement modifiée au cours des 5 jours de stockage. Bien que la première combinaison d'antibiotiques semblait améliorer les caractéristiques spermatiques en comparaison avec l'autre groupe, après insémination artificielle, aucune différence significative du taux de gestation n'a été observée entre les deux groupes dont la semence a été diluée avec des antibiotiques (Akhter *et al.*, 2007). Il convient de pointer du doigt l'absence de témoin négatif dans cette étude.

Ces résultats n'ont pas été confirmés dans d'autres études (Gloria et al., 2014). Bien que la motilité globale des spermatozoïdes bovins était similaire dans le sperme frais et refroidi, une réduction significative de la motilité progressive a été constatée dans le sperme refroidi dilué avec des antibiotiques indépendamment du type d'antibiotique utilisé (la combinaison gentamicine/tylosine/spectinomycine/lincomycine seule ou avec de l'ofloxacin ou du ceftiofur/tylosine). Cette réduction dans la motilité progressive proviendrait d'une vitesse réduite des spermatozoïdes en présence d'antibiotiques. En effet, la vitesse rectiligne était réduite dans les échantillons refroidis, en particulier dans ceux avec des antibiotiques. Cependant, l'intégrité membranaire et acrosomale a augmenté de manière significative dans les échantillons congelés avec, par rapport aux échantillons sans, antibiotiques (Gloria et al., 2014)

Chez les béliers, dans l'étude de Tanyildizi et Bozkurt (2003), les effets de l'association lincomycine-spectinomycine sur l'enzyme hyaluronidase du sérum et du sperme ainsi que sur les caractéristiques spermatiques ont aussi été étudiés. L'association a été administrée à la dose de 15 mg/kg par voie intra-musculaire. Des prélèvements sanguins et de semence ont été effectués 4, 12, 24, 48, 72, 192 et 384 h après la fin du traitement. Une augmentation significative de l'activité hyaluronidase dans le sperme de bélier des groupes traités était observée notamment jusque 48 h après l'administration. En outre, une augmentation significative du pourcentage de spermatozoïdes mobiles chez les béliers traités a été mise en évidence alors même qu'une réduction de la concentration en spermatozoïdes et de leur nombre total était visible en parallèle. En conclusion, ces résultats ont montré que l'association lincomycine-spectinomycine n'avait pas d'effets néfastes sur l'activité hyaluronidase et la motilité des spermatozoïdes. Cependant, l'utilisation de ces deux combinaisons d'antibiotiques chez les béliers pendant la saison reproductrice n'est pas recommandée en raison de la diminution de la concentration en spermatozoïdes (Tanyildizi et

Bozkurt, 2003). On regrettera dans cette étude que le volume spermatique ou le dénombrement de spermatozoïdes n'ont pas été évalués.

Dans l'étude de Back et al. (1975), des spermatozoïdes équins ont été dilués dans un diluant jaune d'œuf-Tris avec de la lincomycine (0, 250, 500, 1 000, 1 500, 2 000 et 2 500 µg/ml) à deux dilutions (1:5 et 1:10). Dans la première expérience, le sperme dilué a été incubé à 38 °C dans un bain-marie et la motilité a été estimée 0, 2, 4 et 6 h après le début du stockage. Dans la seconde expérience, immédiatement après l'estimation de la motilité initiale (0 h), le sperme a été transporté dans une chambre froide (5°C) puis retiré de la chambre froide et placé dans un bain-marie maintenu à 5°C et la motilité a été estimée à 12, 24, 48 et 72 h de stockage. La motilité était plus élevée au taux de dilution de 1:10 et a diminué de manière significative au fil du temps aux deux températures de stockage. La lincomycine n'a pas affecté la motilité (Back *et al.*, 1975).

Chez l'homme, les informations concernant l'impact sur la reproduction mâle de la lincomycine sont minimales à inexistantes (Drobnis et Nangia, 2017).

Concernant la lincomycine, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, *in vitro*, mis à part dans une étude, la lincomycine ne semblerait pas altérer la qualité spermatique et notamment la motilité et la viabilité des spermatozoïdes. *In vivo*, des données sont uniquement disponibles chez le bélier. Le traitement à base de lincomycine augmenterait la motilité globale des spermatozoïdes mais réduirait leur concentration sans qu'aucune indication sur le volume spermatique ne soit fournie.

- ***Clindamycine***

La sécurité d'emploi de la **clindamycine** (Tableau 38) pour les mâles reproducteurs et leur fonction reproductrice a été évaluée chez la souris et chez le rat.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la clindamycine et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Dans une étude de Bing et al. (2010), 48 souris mâles adultes ont été divisées en 4 groupes dont un groupe témoin. Les souris des groupes traités ont reçu respectivement de la clindamycine à des doses de 15, 30 et 60 mg/kg/j par injection intrapéritonéale. Le 29^e jour après l'administration, les souris ont été mises à mort par dislocation. Le taux de motilité des spermatozoïdes, le taux de spermatozoïdes déformés et le pourcentage de spermatozoïdes ayant une membrane caudale gonflée ne présentaient aucune différence significative entre le groupe traité à la plus faible dose et le groupe témoin mais aux deux autres doses, ces valeurs étaient altérées. La clindamycine à une dose égale ou inférieure à 15 mg/kg/j ne semblait pas impactante pour la fonction reproductrice mâle des souris (Bing *et al.*, 2010)

Chez le rat, dans l'étude de Gray et al. (1972), de la clindamycine sous forme de chlorhydrate a été administrée par voie orale à la posologie de 30 ou de 60 mg/kg pour déterminer l'effet de ce traitement sur les performances de reproduction des mâles et des femelles sur 1 génération. Le traitement a été commencé chez les mâles à l'âge de 40 jours et chez les femelles reproductrices 14 jours avant la reproduction puis, les performances reproductrices ont été évaluées après accouplements croisés. Les performances reproductives des rats mâles et femelles pendant une génération n'ont pas été significativement affectées par le traitement. L'impact sur les performances reproductives pendant 1 génération du traitement à base de palmitate de clindamycine à la dose de

100 et 300 mg/kg a été étudié. Les conditions de l'étude et la durée du traitement des deux sexes étaient les mêmes que celles décrites pour le chlorhydrate de clindamycine. Aucun effet lié au médicament n'était apparent chez les mâles traités (Gray *et al.*, 1972).

Chez le taureau, dans l'étude *in vitro* d'Ahmad *et al.* (1987), des antibiotiques ont été ajoutés au sperme dilué avec trois extenseurs de sperme couramment utilisés, à savoir le lait entier, le jaune d'œuf-Tris et le jaune d'œuf-citrate. Le sperme a été congelé dans des paillettes de 0,5 ml, stocké dans l'azote liquide et décongelé à 37°C. Jusqu'à 250 µg/ml, la clindamycine n'affectait pas de manière significative le pourcentage de spermatozoïdes motiles post-décongélation. Toutefois, ce pourcentage était altéré dans tous les échantillons avec de la clindamycine à la concentration de 250 µg/ml (Ahmad *et al.*, 1987).

Les informations concernant l'impact sur la reproduction mâle humaine de la clindamycine sont minimales à inexistantes (Drobnis et Nangia, 2017).

« Il existe des données limitées sur [la reprotoxicité des] antibactériens topiques (clindamycine, acide fusidique, mupirocine, métronidazole et gentamicine). Les études sur les animaux n'ont pas suggéré d'effets indésirables sur la fertilité lorsque la clindamycine [...] était utilisée. Compte tenu de la faible absorption systémique de l'administration topique, chez l'homme, il n'est pas contre-indiqué de continuer à utiliser des anti-bactériens topiques lorsqu'on essaie de concevoir » (Hui *et al.*, 2022).

Concernant la clindamycine, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, les données disponibles ne montrent aucun effet reprotoxique de la clindamycine chez le rat et le taureau sauf chez la souris à des doses plus élevées que la posologie utilisée chez le chien.

J. Les nitroimidazolés

• Métronidazole

La sécurité d'emploi chez les mâles reproducteurs du **métronidazole** (Tableau 39) a été évaluée chez la souris, le rat et l'homme.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant du métronidazole et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Chez la souris, dans l'étude de Kumari et Singh (2018), après une administration de métronidazole à la dose de 500 mg/kg pendant 28 jours consécutifs, cinq souris mâles ont été mises en cage séparément avec deux femelles en proestrus. Les femelles accouplées avec les mâles traités ont été sacrifiées au 15^e jour de gestation puis les ovaires et l'utérus ont été retirés pour compter le nombre de corps jaunes et déterminer le nombre total de sites d'implantation. L'administration de métronidazole n'a pas affecté la libido des souris suggérant un niveau optimal d'androgènes sériques. Malgré la capacité d'accouplement inchangée des mâles traités, la fertilité a chuté jusqu'à 25% et un nombre significativement réduit d'implants vivants, avec une augmentation importante des pertes pré-implantation et post-implantation, ont été notés chez les femelles accouplées avec les mâles ayant reçu 500 mg/kg/j de métronidazole. Ces résultats suggèrent une altération du potentiel de fécondation des spermatozoïdes, qui pourrait être due à des altérations de la qualité des spermatozoïdes. Les pertes pré-implantation pourraient être dues

à la perturbation des événements qui étaient préalables à la fécondation ou à une altération de la production de cytokines, de facteurs de croissance et de divers types de molécules d'adhésion, soit par le blastocyste en développement, soit par l'épithélium utérin autour du site d'implantation. L'augmentation de la perte post-implantation pourrait être attribuée aux dommages directs à l'ADN des spermatozoïdes ou au stress oxydatif produit dans les testicules des souris mâles traités (Kumari et Singh, 2018).

Dans une autre étude de Mudry et al. (2007), du métronidazole a été administré à une dose thérapeutique humaine (130 mg/kg) à des souris mâles pendant 60 jours par voie intra-péritonéale. Trente heures après l'administration, le groupe traité et le groupe témoin ont été sacrifiés afin d'évaluer les anomalies morphologiques des spermatozoïdes et de réaliser des analyses histologiques des organes reproducteurs. Chez les mâles exposés au métronidazole, l'épithélium séminifère présentait une architecture histologique normale. Le pourcentage de pachytène et de spermatides n'étaient pas modifiés non plus. Néanmoins, le nombre moyen de cellules aux stades I, V et XII était significativement augmenté par rapport aux valeurs correspondantes dans le groupe témoin, tandis que les stades IV, VI et X étaient quantitativement significativement diminués. L'administration de métronidazole a donc induit une altération de la synchronisation de la gamétogenèse. La morphologie des spermatozoïdes a été sévèrement altérée par le traitement et les anomalies (flagelles bifides ou enroulés, macro ou microcéphalie et absence de gouttelettes cytoplasmiques par exemple) même multiples étaient plus fréquentes (Mudry *et al.*, 2007).

Pourtant, dans l'étude de El-Nahas et El-Ashmawy (2004), après administration de métronidazole par voie orale à la dose de 500 mg/kg pendant 14 jours, des effets toxiques sur les tissus reproducteurs ont été remarqués. Après le traitement, les souris ont été divisées en trois groupes de 10 animaux chacun. Le premier groupe a été examiné après deux semaines, le deuxième groupe après un mois, et le troisième groupe deux mois après le début de l'administration du médicament. Le métronidazole a diminué de manière significative le poids des testicules et des épидидymes 1 et 2 mois après le début de l'administration. Le poids des organes sexuels accessoires (vésicules séminales et prostates) a diminué de manière significative un mois après le début de l'administration du métronidazole, mais après deux mois, les poids n'étaient pas significativement différents de ceux du groupe témoin. La qualité spermatique a été affectée par le métronidazole. La motilité des spermatozoïdes était réduite 2 semaines après le début du traitement et un mois après le début du traitement. La quantité de spermatozoïdes anormaux était significativement augmentée mais cette augmentation n'était significative qu'un mois après le début du traitement. De plus, le taux de testostérone sérique était diminué de manière significative à toutes les périodes de l'expérience (El-Nahas et El-Ashmawy, 2004).

Chez le rat, dans l'étude de Davood et al. (2007), après un traitement à la posologie de 200 ou 400 mg/kg/jour pendant 60 jours, le poids des organes sexuels (testicules, prostate, vésicule séminale) était significativement réduit au 61^e jour et ceci de manière proportionnelle à la dose reçue. Les taux de FSH, LH et testostérone circulante étaient significativement diminués par l'instauration du traitement mais aucune différence significative n'a été objectivée entre les groupes traités aux deux doses de métronidazole (Davood *et al.*, 2007).

Dans l'étude de McClain et al. (1989), 4 groupes de dix rats chacun ont été traités par voie orale avec du métronidazole pendant 8 semaines à des doses de 0 (contrôle) 25, 100 et 400 mg/kg/j. La fertilité des rats mâles a été évaluée après 2, 4, 6 et 8 semaines de traitement par accouplement à des rats femelles non traités pendant une période de 3 jours. La présence d'un bouchon

copulatoire ou la présence de spermatozoïdes dans le vagin étaient considérées comme une preuve d'accouplement. Les rats femelles ont été tués après le 12^e jour de gestation pour confirmer la gestation et dénombrer le nombre de sites d'implantation. La fertilité des rats n'a été impactée qu'à la plus forte dose de métronidazole à partir de 6 semaines de traitement. La fertilité a été rétablie dans le groupe traité à forte dose (400 mg/kg/jour) 8 semaines après l'arrêt du traitement et était restée normale jusqu'au sacrifice des rats après un total de 14 semaines de récupération. Après 8 semaines de traitement à la dose de 400 mg/kg de métronidazole, le poids des organes sexuels (vésicule séminale, glande coagulante, testicules, épидидyme) était significativement diminué. La numération et la morphologie des spermatozoïdes étaient significativement altérées en comparaison avec les valeurs pré-traitement. Le poids des testicules et de l'épididyme ainsi que le nombre de spermatozoïdes épидидymaires ont considérablement augmenté chez les rats en phase de récupération, mais restaient significativement diminués par rapport aux témoins jusqu'à 14 semaines après la fin du traitement. Toutefois, après 14 semaines de récupération, la viabilité et la morphologie des spermatozoïdes chez les rats du groupe initialement traité à forte dose étaient comparables aux valeurs des témoins. A l'échelle microscopique, il n'y avait pas de lésions des testicules, des glandes prostatiques, des vésicules séminales et des épидидymes ni chez les rats témoins ni chez les rats ayant reçu 25 mg/kg/j de métronidazole pendant 8 semaines de traitement. En revanche, à partir de la dose de 100 mg/kg, des lésions étaient apparues : quelques foyers d'atrophie de l'épithélium germinal dans certains tubules, dilatations d'autres tubules, des spermatozoïdes absents des tubules atrophiés et dilatés. Cependant, la plupart des tubules des testicules des rats traités contenaient des spermatozoïdes et semblaient normaux. A 400 mg/kg, une atrophie et une dégénérescence modérées de l'épithélium germinal étaient présentes dans la plupart des tubules. Très peu de spermatozoïdes étaient présents dans les tubules séminifères, et les épидидymes ne contenaient pas de spermatozoïdes. Quatorze semaines après l'arrêt du traitement, les lésions étaient toujours présentes bien que plus focales et moins sévères (McClain *et al.*, 1989).

Dans l'étude conduite par Oda (2012), après administration de 135 mg/kg ou de 540 mg/kg de métronidazole pendant 60 jours par voie orale à des rats, le poids des testicules a significativement diminué mais c'est uniquement à la dose de 540 mg/kg que l'épididyme était affecté. Aucun changement de poids significatif n'a été observé concernant les glandes sexuelles accessoires. Après traitement au métronidazole pendant 60 jours, des lésions histologiques étaient visualisables. Les tubules séminifères étaient rétrécis et désorganisés avec une spermatogenèse réduite. A la plus forte dose, des modifications dégénératives marquées testiculaires ont été détectées. La majorité des tubules séminifères présentaient des couches cellulaires simples ou doubles indiquant l'arrêt de la spermatogenèse. On observait également une vacuolisation des cellules germinales et des cellules de Sertoli. Certains tubules présentaient des cellules épithéliales germinales excrétées dans leur lumière avec de nombreuses formations de cellules géantes multinucléées. En ce qui concerne le tissu interstitiel, il y avait une congestion des vaisseaux sanguins inter-tubulaires et un œdème. L'épididyme était aussi affecté par le métronidazole. De manière dose-dépendante, les canalicules présentaient une densité en spermatozoïdes réduite et une desquamation de l'épithélium. Après le traitement, une réduction significative des taux de testostérone sérique était visualisée. La plus grande réduction était observée à la plus forte dose (Oda, 2012)

Dans l'étude de Ligha *et al.* (2012), des rats mâles ont été divisés en un groupe de contrôle et des groupes expérimentaux composés de 5 rats chacun et recevant des doses variables de métronidazole (15, 30, 200 ou 400 mg/kg) par voie orale. Un groupe a été conservé pendant 8

semaines après l'arrêt du traitement afin d'étudier la réversibilité des effets obtenus suite au traitement. Des accouplements ont été réalisés avec des femelles non traitées. Le jour suivant, les rates ont été contrôlées afin de détecter des spermatozoïdes dans leur vagin ou un bouchon vaginal. Au 21^e jour de gestation, les fœtus étaient prélevés et comptés. Aucun effet indésirable n'a été mis en évidence à 15 mg/kg concernant le taux de gestation, le nombre de fœtus mais également la numération et la motilité spermatique. Bien qu'il y ait eu une légère réduction du nombre de femelles gestantes et du nombre de fœtus dans le groupe expérimental traité à la posologie de 30 mg/kg de métronidazole, cette réduction n'était pas significative. Aucune gestation n'a été enregistrée à la dose de 200 mg/kg et de 400 mg/kg. Cette étude a démontré que l'effet du métronidazole sur la fertilité dépendait de la dose et qu'il était réversible puisque les valeurs s'étaient améliorées 8 semaines après l'arrêt du traitement. Après un traitement à la dose de 15 ou de 30 mg/kg, les niveaux de FSH, LH et testostérone n'ont pas été affectés par le traitement. Par contre, à partir de 300 mg/kg, les taux de FSH et de LH étaient significativement augmentés alors que celui de testostérone était significativement réduit (Ligha *et al.*, 2012).

Foote *et al.* (2002) ont réalisé une étude *in vitro* sur du sperme de lapin de fertilité prouvée. Le sperme de cinq lapins mâles a été dilué avec du métronidazole aux concentrations de 0, 1 et 10 mg/ml. Le pourcentage de spermatozoïdes mobiles a été estimé après 1, 2 et 3 h d'incubation à 37°C. Il y avait une différence significative dans la motilité des spermatozoïdes entre les différents donneurs mais le métronidazole n'avait aucun effet sur la motilité de ces spermatozoïdes malgré les données qui suggéraient un effet stimulant à la dose de 10 mg/ml de métronidazole (Foote, 2002).

Enfin, Foote *et al.* (2002) ont réalisé une étude *in vitro* sur de la semence humaine. Le sperme humain a été incubé à 37°C pendant 2 h dans un milieu contenant 0, 1 ou 10 mg/ml de métronidazole. Aucune différence dans le pourcentage de spermatozoïdes mobiles n'a été mise en évidence au cours de l'exposition. Un plus grand nombre de spermatozoïdes s'était lié aux ovocytes de hamster sans zone dans les groupes traités au métronidazole que dans le groupe témoin. Cette différence ne s'était pas traduite par une augmentation de la pénétration des ovocytes (Foote, 2002).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible concernant le métronidazole au 30/09/22 sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, le traitement à base de métronidazole affecterait la spermatogenèse, le système endocrinien et la qualité de la semence. Il reste à étudier en quoi, avec l'ensemble de ces modifications, il impacterait la fertilité des mâles. Le traitement à base de métronidazole n'est pas conseillé chez les reproducteurs.

- **Dimétridazole**

L'impact d'un traitement à base de **dimétridazole** (Tableau 40) sur la fonction reproductrice mâle a été étudié chez des volailles et le rat.

Le dossier EPARS de l'HISTACETYL® n'est pas disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Chez la dinde, dans l'étude de Lucas *et al.* (1967), lorsque les mâles étaient traités en recevant une ration contenant du dimétridazole à partir du 1^{er} jour d'âge (0,0125% ou 0,025% jusqu'à 18 semaines seulement ou pendant les 12 semaines d'étude), aucun effet négatif sur la reproduction n'a été déploré sur une période de 12 semaines. Les différents traitements n'ont pas impacté la production en œufs mais le pourcentage d'œufs fertiles a été significativement amélioré par l'ajout

de diméridazole. Les moyennes des deux groupes traités ne différaient pas significativement entre elles. Il semblerait que l'arrêt du traitement à base de diméridazole à 18 semaines, entre 8 et 10 semaines avant la ponte, avait augmenté le pourcentage d'éclosion par rapport à l'utilisation pendant toute la durée du traitement bien que la différence était non significative. Par contre, l'administration de diméridazole tout au long de la croissance et de la reproduction n'a produit aucun effet négatif (Lucas et al., 1967).

De plus, chez la dinde, des régimes alimentaires contenant 0,0125 ou 0,025% de diméridazole pendant 2 générations, n'ont produit aucun effet négatif sur la reproduction. Le nombre moyen d'œufs par dinde pouvant être incubés était significativement plus élevé lorsque le diméridazole était donné aux parents que lorsqu'il ne l'était pas, ce qui s'expliquerait par le pourcentage plus faible d'œufs déformés pondus par les oiseaux de ces groupes. La fertilité semblait avoir été améliorée suite à un traitement à 0,025%. Le nombre moyen de dindonneaux éclos pour 100 œufs fertiles dans les groupes traités au diméridazole n'était pas significativement différent de celui des témoins non traités. Il n'y a pas eu de différence entre la nourriture consommée par œuf pondu, le poids des poussins ou la perte de poids par poule pondeuse pendant la période de ponte (Lucas et al., 1967).

Dans l'étude de Bone et al. (1998), les spermatozoïdes de rats incubés directement pendant 4 h dans du diméridazole, à la concentration de 5 mmol/L, ont présenté des paramètres cinétiques significativement réduits (Bone et al., 1998).

Une autre étude chez le rat a cherché à comparer les actions des analogues de l'ornidazole et a montré des différences entre l'efficacité de l'inhibition de la motilité lorsque les médicaments étaient administrés par gavage oral et les effets observés sur la motilité *in vitro*. Des analogues de l'ornidazole ont été administrés par voie orale à des rats à la dose de 1,8 mmol/kg/jour. La fertilité des mâles a été testée, avant gavage oral (accouplement témoin) et après 10 et 14 jours d'alimentation, en comptant le nombre de fœtus et de corps jaunes présents chez les femelles 12 jours après l'accouplement. Après le dernier accouplement, l'impact du traitement sur les paramètres cinétiques des spermatozoïdes a été évalué. Seuls, l'ornidazole, son acétate et le bromo-ornidazole ont inhibé la motilité spermatique. Les deux premières molécules diminuaient la fertilité des rats comme le montrait la réduction du nombre d'embryons par corps jaune. En revanche, le diméridazole et le métronidazole notamment n'ont pas eu un tel effet. Les différences entre l'efficacité *in vivo* et *in vitro* de ces composés indiquaient des mécanismes d'action distincts, et la méthode *in vitro* ne pouvait donc pas être utilisée comme modèle de dépistage des effets reprotoxiques *in vivo* (Cooper et al., 1997).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible concernant le diméridazole au 30/09/22 sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, le diméridazole n'apparaît pas reprotoxique chez la dinde et le rat *in vivo*. Les études ne laissent supposer aucune atteinte de la fonction reproductrice mâle par le traitement à base de diméridazole.

4. Les antifongiques

A. La griséofulvine

La **griséofulvine** (Tableau 41), un inhibiteur de la β -glucane synthase, peut perturber les microtubules nécessaires aux fuseaux mitotiques et méiotiques (Drobnis et Nangia, 2017).

Aucun dossier EPARS n'est disponible pour les spécialités disponibles chez le chien contenant de la griséofulvine donc aucune étude de reprotoxicité menée avec ces spécialités n'est disponible (EMA, 2015a).

L'impact d'un traitement à base de griséofulvine a été étudié sur la fonction reproductrice de lapin mâle. Dans une étude de Mohamed et al. (2020), 30 lapins ont été divisés en trois groupes égaux et ont reçu respectivement aucun traitement, un traitement par voie orale à base de griséofulvine à la posologie de 25 mg/kg une fois par jour pendant 30 jours ou encore un traitement par voie orale à base de kétoconazole à la dose de 50 mg/kg/jour pendant 30 jours. Aux jours 31, 38 et 45 après l'initiation du traitement, le taux de testostérone circulant ainsi que la quantité et la qualité de la semence ont été évalués. Après un traitement à base de griséofulvine, une diminution significative du taux de testostérone circulante et du volume spermatique avec une diminution de la concentration en spermatozoïdes du fait d'une augmentation du pourcentage de spermatozoïdes morts sans modification de la motilité spermatique ont été observées. De manière assez surprenante, une diminution du nombre de spermatozoïdes anormaux au jour 31 par rapport aux témoins a été mise en évidence. Les analyses histologiques ont montré une vacuolisation des spermatocytes et des cellules progénitrices (Mohamed *et al.*, 2020).

Chez l'homme, une étude a été menée par MacLeod et Nelson (1960). Quatorze hommes ont pris 2 g/jour de griséofulvine pendant 3 mois et 12 autres hommes ont pris cette dose pendant 6 mois. Par rapport aux analyses précédant le traitement, la concentration en spermatozoïdes, le nombre total de spermatozoïdes et la morphologie spermatique n'ont pas varié (MacLeod et Nelson, 1960).

Chez le chien, administrée à des doses supra-thérapeutiques, la griséofulvine est connue pour causer de l'oligospermie (McNall, 1960). Une étude plus récente, menée par Von Heimendahl et al. (2004), a remis en cause ces effets à des doses thérapeutiques. Dans cette étude, des chiens Beagle mâles ont reçu un traitement à base de griséofulvine à la dose de 25 mg/kg en deux prises par jour pendant 30 jours. Pendant une période d'un mois avant traitement et jusqu'à deux mois post-traitement, des études de viabilité et de qualité de la semence ont été réalisées. Aucune différence significative du nombre de spermatozoïdes avec une motilité progressive, de la quantité de semence produite, du nombre de spermatozoïdes morts ou vivants sans anomalies morphologiques n'a été observée pendant et après le traitement. La griséofulvine administrée à des doses thérapeutiques chez le chien ne semblait pas avoir un impact négatif sur la quantité et la qualité du sperme produit (von Heimendahl *et al.*, 2004).

Concernant la griséofulvine, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance au 20/09/22 (EMA, 2022).

En conclusion, les données disponibles chez le chien semblent montrer qu'à des doses thérapeutiques, la griséofulvine n'impacterait pas la qualité spermatique. Il manque des données sur la capacité copulatoire et éjaculatoire mais les données disponibles chez le chien ne sont pas en faveur de la non-utilisation de cette molécule chez les chiens

reproducteurs bien que des effets néfastes sur la qualité du sperme étaient observés après un traitement à base de griséofulvine chez le lapin.

B. Les azolés

- ***Kétoconazole***

L'impact du **kétoconazole** (Tableau 42) sur la fonction reproductrice mâle a été étudié chez le rat, le lapin et le chien.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant du kétoconazole et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Chez le rat, des effets reprotoxiques du kétoconazole sur la fonction mâle ont été rapportés par Pont et al. (1982). En effet, dans une étude *in vitro* de Pont et al. (1982), des cellules de Leydig isolées de rat ont été incubées avec du kétoconazole à des concentrations allant de 0 à 500 mg/L pendant 30 minutes. Dès la dose de 5 mg/L de kétoconazole, l'exposition de ces cellules à la molécule a induit une diminution majeure de la production de la testostérone basale et soumise à la stimulation par l'HCG (Pont *et al.*, 1982).

Toutefois, l'administration de kétoconazole à des rats 3 h avant l'euthanasie n'a eu aucun effet significatif sur la production de testostérone basale ou stimulée par l'HCG par leurs cellules de Leydig isolées malgré une concentration sérique en kétoconazole jugée suffisante par les auteurs pour induire cet effet (Pont *et al.*, 1982).

La reprotoxicité du kétoconazole chez les mâles a également été étudiée chez le lapin. Dans une étude de Mohamed et al. (2020), 30 lapins ont été divisés en trois groupes égaux et l'un d'eux a reçu un traitement par voie orale à base de griséofulvine à la dose de 25 mg/kg une fois par jour pendant 30 jours. Après ce traitement, une diminution significative du taux de testostérone, du volume spermatique, de la concentration en spermatozoïdes, du fait d'une augmentation du pourcentage de spermatozoïdes morts, ainsi qu'une altération de la motilité spermatique ont été observées. Les analyses histologiques ont montré une fibrose du tissu interstitiel et une dilatation tubulaire des testicules (Mohamed *et al.*, 2020).

Dans l'espèce canine, les résultats *in vitro* ont montré une action spermicide du kétaconazole. Dans l'étude *in vitro* de Vickery et al. (1985), les spermatozoïdes s'immobilisaient en 5 minutes lorsqu'ils étaient exposés à une concentration en kétoconazole de 25 µg/ml (Vickery *et al.*, 1985).

Ces résultats ont motivé la réalisation d'une étude *in vivo* par cette même équipe. De ce fait, une administration unique de kétoconazole dans une gamme de dose allant de 97 mg/kg à 246 mg/kg à des chiens mâles adultes beagle a été réalisée. Le kétoconazole a été détecté dans la semence, en bien plus faible quantité que les quantités nécessaires dans l'étude *in vitro* pour obtenir un effet spermicide. La motilité des spermatozoïdes dans les éjaculats obtenus de tous les chiens avant l'administration orale de kétoconazole a été maintenue pendant au moins 2 h après le prélèvement alors que la motilité des spermatozoïdes dans les éjaculats obtenus 4, 8 et 30 h après l'administration du médicament a diminué au cours de cette même période. C'était particulièrement le cas pour les chiens avec les rapports spermatiques de concentration en kétoconazole par rapport à la concentration en spermatozoïdes, les plus élevés. Cet effet n'a été observé que pendant 4 h pour une dose de 50 mg/kg et n'a pas été mis en évidence pour des doses inférieures de

kétoconazole. Les taux plasmatiques de testostérone chez ces chiens ont significativement diminué 2 à 4 h après l'administration et étaient restés bas pendant 24 h avant de revenir à la normale sous 72 h (Vickery *et al.*, 1985).

Dans un cas clinique écrit par Domoslawska et Zduńczyk (2021), un traitement à base de kétoconazole serait responsable d'une azoospermie passagère chez un chien. Un chien mâle American Staffordshire de 7 ans a été traité au kétoconazole à la posologie de 10 mg/kg une fois par jour pendant 3 mois pour une dermatite à *Malassezia* persistante. Quarante jours après la fin du traitement, ce chien a été ramené en raison de l'infructuosité de son accouplement avec 3 chiennes et de son manque de libido. A ce moment-là, une azoospermie associée à une diminution de la libido et du taux circulant de testostérone, ont été diagnostiquées. Après des examens de semence répétés, cette infertilité s'était révélée transitoire. A partir du 70^e jour, la spermatogenèse avait repris mais ce n'est qu'à partir du 100^e jour que les caractéristiques spermatiques étaient revenues dans l'intervalle de référence des variations physiologiques. Cette infertilité suite à l'administration de kétoconazole était en accord avec les résultats d'études précédentes. Il est à noter que ce cas clinique procure une idée approximative du délai de régénération de la fonction reproductrice mâle chez le chien (Domoslawska et Zduńczyk, 2021).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible pour cette molécule sur le site de l'Eudravigilance au 20/09/22 (EMA, 2022).

En conclusion, il est fortement suspecté qu'un traitement à base de kétoconazole puisse être responsable d'une baisse de la fertilité mâle chez le chien. Bien que cette altération semble passagère, il convient de noter que les animaux devant reproduire dans l'année du traitement ne sont pas des candidats idéaux pour recevoir ce traitement sous peine d'altérer leur fonction reproductrice. Les effets observés chez le chien sont également visualisés dans d'autres espèces comme le lapin.

- **Miconazole**

L'impact du **miconazole** (Tableau 43) sur la fonction reproductrice mâle a été très peu étudié.

Le dossier EPARS de l'EASOTIC® est disponible (EMA, 2015a). Les études de toxicité sur la reproduction ont été recherchées par analyse de la bibliographie. La substance a été testée pour la toxicité sur la reproduction chez le rat et le lapin. Dans l'étude de reproduction chez le rat, le miconazole n'a pas eu d'impact sur la fertilité (EMA, 2008a).

Chez des souris, Hassan (1997) a montré que le miconazole avait un effet génotoxique dose-dépendant aussi bien dans les cellules somatiques que dans les cellules germinales. En effet, dans ces cellules, une incidence accrue d'aberrations chromosomiques a été observée. Or, ces anomalies chromosomiques s'étaient traduites par une incidence accrue d'anomalies morphologiques des spermatozoïdes (Hassan, 1997).

Pour le nitrate de miconazole, 2 954 évènements de pharmacovigilance sont rapportés au 20/09/22. Dix-sept d'entre eux sont relatifs à l'appareil reproducteur et 5 cas concernent des mâles tel que (EMA, 2022) :

- 1 concerne le tractus reproducteur mâle : 1 trouble non identifié du tractus reproducteur masculin.
- 1 concerne la prostate : 1 trouble prostatique non identifié.

- 3 concernent le scrotum ou le pénis : 1 balanoposthite, 1 trouble pénien non identifié, 2 cas de jetage préputial, 1 hémorragie préputiale, 1 œdème préputial.

En conclusion, une étude rapporte une altération morphologique spermatique du miconazole chez la souris. Toutefois, les informations sont rares et aucune donnée n'est disponible dans l'espèce canine.

- **Clotrimazole**

L'effet du **clotrimazole** (Tableau 44) sur la fonction reproductrice mâle a été étudié chez le poisson zèbre en tant que polluant.

Aucun dossier EPARS n'est disponible pour les spécialités contenant du clotrimazole et destinées à l'espèce canine (EMA, 2015a).

Le clotrimazole est capable d'affecter la stéroïdogénèse différemment *in vitro* et *in vivo*. En effet, l'exposition des explants testiculaires au clotrimazole *in vitro* a conduit à l'inhibition de la synthèse de la 11-kétotestostérone, montrant une action directe sur le testicule (Hinfray *et al.*, 2011).

Deux autres études ont été menées pour évaluer les effets *in vivo* du clotrimazole chez le zebrafish.

Une première étude a cherché à évaluer les effets du clotrimazole sur l'axe hypothalamogonadique et en particulier son impact sur la stéroïdogénèse testiculaire après 7 jours d'exposition. L'exposition quotidienne au clotrimazole chez le zebrafish a induit une réaction en cascade moléculaire et cellulaire mimant l'action de la FSH, dont l'augmentation a été observée mais n'était pas significative, sur l'expression des gènes liés à la stéroïdogénèse des cellules de Leydig (star, cyp17a1, cyp11c1). L'augmentation de la transcription des gènes codant les récepteurs à la FSH au niveau des cellules de Leydig et des cellules de Sertoli laisserait supposer une action médiée par la FSH (Hinfray *et al.*, 2011 ; Baudiffier *et al.*, 2012).

Cette étude a été reproduite avec 21 jours d'exposition. Le clotrimazole a augmenté l'expression des gènes liés à la stéroïdogénèse (star, cyp17a1, cyp11c1) et à la spermatogénèse (piwill) au niveau testiculaire. Pour cette raison, la stimulation du système stéroïdogène *in vivo* a été interprétée comme une compensation biologique en réponse à l'inhibition enzymatique du complexe cytochrome p450. Cette inhibition devrait induire une réduction du taux de 11-kétotestostérone circulante alors qu'une augmentation de ce taux a été mise en évidence, suggérant qu'une exposition au clotrimazole pendant 21 jours entraînerait une surcompensation hormonale (Baudiffier *et al.*, 2013).

Ces modifications posent la question de leurs effets sur la spermatogénèse.

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible pour cette molécule sur le site de l'Eudravigilance au 20/09/22 (EMA, 2022).

En conclusion, aucune donnée n'est disponible chez le chien concernant les effets éventuels d'un traitement à base de clotrimazole sur la fonction reproductrice mâle. Chez le poisson zèbre, la molécule semble impacter l'expression des gènes liés à la stéroïdogénèse et à la spermatogénèse.

- **Posaconazole**

Peu de données sont disponibles concernant les effets du **posaconazole** (Tableau 45) sur la fonction reproductrice mâle.

Le dossier EPARS du Posatex® est disponible (EMA, 2015a). Trois études de fertilité ont été menées chez le rat avec du posaconazole. Aucun effet majeur sur la fertilité n'a été observé après administration orale. Cependant, dans une étude, après un traitement à la posologie de 45 mg/kg, une augmentation significative du nombre de résorptions a été observée. Le NOEL le plus bas pour la toxicité sur la fertilité était de 30 mg/kg (EMA, 2008b).

Les seules données disponibles ont été obtenues chez l'homme. Une étude conduite par Moton et al. (2009) regroupait 18 essais cliniques menés chez des volontaires sains afin d'évaluer l'innocuité d'administrations uniques ou multiples de posaconazole à des doses allant de 50 à 1 200 mg/jour. Des diminutions de la concentration de testostérone ont été observées chez certains sujets après l'administration de posaconazole aux doses uniques et multiples les plus élevées. Malgré une diminution, cliniquement peu pertinente, ces valeurs étaient restées dans la plage des valeurs usuelles. La concentration de la semence en spermatozoïdes et leur motilité n'ont montré aucun changement par rapport au départ (Moton *et al.*, 2009).

Dans l'espèce canine, 1 084 évènements de pharmacovigilance sont rapportés dont 3 concernent l'appareil reproducteur. Chez les mâles, un unique cas de néoplasie du tractus génital mâle est rapporté (EMA, 2022).

En conclusion, aucune altération significative de la qualité spermatique n'a été observée après administration unique ou multiple de posaconazole chez l'homme. Aucune donnée n'est disponible chez le chien mais les données de pharmacovigilance ne sont pas en faveur d'une altération de la fonction reproductrice mâle suite au traitement.

- **Enilconazole**

Aucun article concernant la sécurité d'emploi pour la fonction reproductrice mâle de l'**énilconazole** (Tableau 46) n'a été trouvé.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de l'énilconazole et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible au 20/09/22 pour l'énilconazole (EMA, 2022).

En conclusion, aucune donnée n'est disponible concernant la reprotoxicité de l'énilconazole sur la fonction reproductrice mâle.

C. Les polyènes

- **Nystatine**

Peu de données concernant la sécurité d'emploi pour la fonction reproductrice mâle de la **nystatine** (Tableau 47) ont été rassemblées.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la nystatine et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Dans l'étude de Larson et al. (2000), de la nystatine a été administrée (Nyotran®) à des rats par voie intraveineuse à la posologie de 0,5, 1,5 ou 3,0 mg/kg/j pendant 4 semaines consécutives pour les mâles et pendant 2 semaines consécutives pour les femelles. Puis, les animaux ont été accouplés au hasard sur la base d'1 mâle pour 1 femelle au sein des mêmes groupes de traitement pour produire la génération F1. En raison de la mortalité parentale à 3,0 mg/kg/jour, la posologie de ce groupe a été abaissée à 2,0 mg/kg/j, à compter des jours 9 et 23 de l'étude respectivement pour les femelles et les mâles. Le traitement pour les deux sexes a été poursuivi jusqu'au 6^e jour de gestation. Le traitement n'a pas eu d'impact sur les paramètres de reproduction des femelles F0 notamment en ce qui concerne les indices de fertilité, le nombre de corps jaunes ou de sites d'implantations. Il n'y avait aucune preuve d'effets liés au traitement sur la reproduction mâle F0. Il n'y a pas eu de différences entre les groupes concernant les indices d'accouplement ou de fertilité des mâles et concernant le nombre ou la motilité des spermatozoïdes épидидymaires. Aucune évaluation histopathologique n'a toutefois été effectuée sur les organes reproducteurs (Larson *et al.*, 2000).

Aucune donnée de pharmacovigilance ou dossier EPARS n'est disponible sur ces spécialités (EMA, 2022).

En conclusion, la seule étude disponible menée chez des rats, ne témoigne d'aucun effet reprotoxique de la nystatine jusqu'à la dose de 2 mg/kg/j.

5. Les antiparasitaires externes

A. Les isoxazolines

- **Afoxolaner**

L'impact de l'**afoxolaner** (Tableau 48) sur la fonction reproductrice mâle a été étudié chez le rat.

Les dossiers EPARS du Frontpro®, du Nexgard Spectra® et du Nexgard® sont disponibles sur le site de l'EMA (EMA, 2015a). Dans ces 3 dossiers les mêmes études de reprotoxicité ont été utilisées (EMA, 2013a ; EMA, 2014b ; EMA, 2019b).

La reprotoxicité du NEXGARD® a été étudiée chez le rat. Les mâles et femelles ont reçu 1, 3, 5, 10, 20, 30 ou 75 mg d'afoxolaner/kg/j respectivement 7 ou 14 jours avant l'accouplement jusqu'à la fin de la lactation pour les femelles et à partir de 70 jours avant l'accouplement pour les mâles. Aucun effet n'a été noté sur les performances de reproduction concernant la fertilité des mâles (EMA, 2013a). C'est pour cela que les auteurs ont stipulé que les études sur les espèces de laboratoire n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables sur les performances de reproduction des mâles mais que l'innocuité pour les reproducteurs mâles n'était pas établie dans l'espèce d'indication (EMA, 2013a).

Concernant l'afoxolaner, 60 637 évènements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine et 157 d'entre eux concernent l'appareil reproducteur. Chez les mâles, ces évènements touchent (EMA, 2022) :

- Pour 15 d'entre eux, les testicules : 5 orchites, 1 changement de taille testiculaire, 5 scrotites, 4 troubles du scrotum non identifiés.
- Pour 19 d'entre eux, le pénis : 4 désordres non explicités, 8 cas de sécrétion de smegma, 2 hémorragies préputiales, 2 balanoposthites, 1 priapisme, 2 œdèmes préputiaux.
- Pour 12 d'entre eux, la prostate : 9 hypertrophies de la prostate, 1 prostatite, 2 troubles prostatiques non explicités.
- Pour 20 de ces cas, il est impossible de dire s'ils touchent un mâle ou une femelle : 5 cas d'infertilité, 15 cas de prurit génital.

En conclusion, les données sont très rares mais la seule étude disponible chez le rat ne fait pas état d'une atteinte de la fonction reproductrice mâle.

- **Fluralaner**

Quelques données concernant la sécurité d'emploi du **fluralaner** (Tableau 49) pour les mâles reproducteurs ont été recensées.

Le fluralaner est une molécule particulièrement utile pour traiter les poux rouges. Une étude menée par Huyghe et al. (2017), randomisée et en aveugle, a été conçue pour étudier la sécurité d'emploi de cette molécule vis-à-vis des performances de reproduction des poulets au triple de la dose recommandée (1,5 mg/kg) pendant le double de la durée recommandée (4 administrations avec un intervalle d'une semaine plutôt que 2). Aucune différence significative vis-à-vis des performances reproductrices, c'est-à-dire vis-à-vis du nombre d'œufs pondus par jour, leur poids, le taux d'œufs viables à 7 jours d'incubation, l'éclosabilité ou encore le nombre, le poids et la viabilité

des poussins éclos, n'a été recensée entre le groupe traité et le groupe témoin. La conception de l'étude ne prévoyait pas la distinction des effets sur les performances reproductrices mâles ou femelles (Huyghe et al., 2017).

La reprotoxicité du fluralaner a été étudiée dans le dossier EPARS du BRAVECTO®. Quarante chiens Beagle adultes ont été traités sans fluralaner (10 femelles, 10 mâles) ou avec trois fois la dose proposée par le fabricant (10 mâles et 10 femelles), 3 fois à 8 semaines d'intervalle dès respectivement 12 semaines (mâles) et 4 semaines (femelles) avant la date d'accouplement prévue. Le traitement a été poursuivi jusqu'au sevrage des chiots pour les femelles et jusqu'à la mise-bas pour les mâles. Aucun effet indésirable n'a été remarqué, sur les adultes ou sur les chiots et le nombre de chiots sevrés était équivalent dans le groupe témoin et dans le groupe traité. Par conséquent, il a été conclu que ce produit pouvait être administré sans danger aux chiennes et chiens reproducteurs, aux chiennes gestantes ou allaitantes (EMA, 2013b).

Les données de pharmacovigilance relatives à la fonction de reproduction mâle dans l'espèce canine rapportent 113 évènements (dont 36 pour lesquels le sexe est impossible à déterminer). Quatre-cent-treize évènements de pharmacovigilance concernent la fonction reproductrice canine tout sexe confondu sur les 16 474 cas rapportés au 03/06/2022. Ces évènements touchent (EMA, 2022) :

- Pour 12 d'entre eux, les testicules : 2 orchites, 8 modifications du volume testiculaire, 2 anomalies scrotales non identifiées.
- Pour 19 d'entre eux, le pénis : 7 désordres non explicités, 1 phimosis, 6 cas de sécrétion de smegma, 1 hémorragie préputiale, 1 œdème préputial, 1 priapisme.
- Pour 9 d'entre eux, la prostate : 2 prostatites, 23 hypertrophies de la prostate, 2 tumeurs prostatiques, 12 désordres prostatiques non explicités.
- Pour 8 d'entre eux, le tractus reproducteur : 5 troubles non explicités et 3 néoplasies.
- Pour 36 de ces cas, il est impossible de dire s'ils touchent un mâle ou une femelle : 28 cas d'infertilité, 8 cas de prurit génital.

En conclusion, les données disponibles chez le chien ne suggéraient pas une atteinte des performances reproductrices mâles suite au traitement avec du fluralaner.

- **Sarolaner**

Un seul article concernant la sécurité d'emploi pour la fonction reproductrice mâle du **sarolaner** (Tableau 50) a été recensé.

Dans les 3 dossiers EPARS des spécialités, contenant du sarolaner et destinées à l'espèce canine, en l'absence d'indication pour les animaux de rente, aucune étude visant à évaluer les effets du sarolaner sur la reproduction n'a été réalisée (EMA, 2015b ; EMA, 2017a ; EMA, 2019c).

Concernant le sarolaner, le 11/10/22, 28 601 évènements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine. Trente-neuf d'entre eux concernent l'appareil reproducteur. Chez les mâles, ces évènements touchent (EMA, 2022) :

- Pour 4 d'entre eux, les testicules : 1 orchite, 1 changement de volume testiculaire, 1 scrotite, 1 trouble du scrotum non explicité.

- Pour 6 d'entre eux, le pénis : 1 priapisme, 1 écoulement préputial, 2 phimosis, 2 troubles non identifiés.
- Pour 3 d'entre eux, la prostate : 1 désordre prostatique non explicité, 1 hypertrophie prostatique, 1 prostatite.
- Pour 3 d'entre eux, il est impossible de préciser si l'évènement concerne un mâle ou une femelle : 2 cas de prurit génital, 1 infertilité.

En conclusion, aucune donnée n'est disponible concernant la sécurité d'emploi du sarolaner chez les reproducteurs mâles bien que les données de pharmacovigilance ne laissent pas supposer un problème majeur.

- ***Lotilaner***

Aucun article concernant la sécurité d'emploi pour la fonction reproductrice mâle du **lotilaner** (Tableau 51) n'a été recensé.

Les dossiers EPARS des deux spécialités (Credelio® et Credelio plus®), contenant du lotilaner et destinées à l'espèce canine, sont disponibles sur site de l'EMA (EMA, 2015a). La même étude de reprotoxicité, menée chez le rat, a été citée dans les deux dossiers EPARS.

Il s'agit d'une étude sur deux générations qui a été réalisée chez le rat pour étudier les effets du lotilaner à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/j sur les performances de reproduction. L'administration quotidienne du produit testé pendant 10 semaines avant l'accouplement a été bien tolérée chez les mâles et les femelles. Après l'accouplement, les femelles ayant reçu la dose la plus élevée ont présenté un taux de gestation réduit et un faible taux d'implantation, tous deux associés à un faible gain de poids corporel et à une faible consommation alimentaire. La réduction de la dose administrée a amélioré le taux de gestation. Cependant, la taille des portées restait faible. Aucune génération F1 n'a été produite à ce niveau de dose élevée. Il n'y a pas eu d'effets négatifs évidents sur la génération F1 à des doses inférieures. Les auteurs n'ont pas considéré que les effets observés à 5 mg/kg/j avaient une signification toxicologique, de sorte qu'une dose de 5 mg/kg/j a été considérée comme la NOEL de cette étude (EMA, 2017b ; EMA, 2021).

Concernant le lotilaner, au 11/10/22, 2 395 évènements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine, 11 d'entre eux concernent l'appareil reproducteur et seulement 3 ont été recensés chez des mâles. Chez les mâles, ces évènements touchent (EMA, 2022) :

- Pour l'un d'entre eux, les testicules : 1 cryptorchidie.
- Pour l'un d'entre eux, le pénis : 1 priapisme.
- Pour l'un d'entre eux, le tractus génital : 1 désordre non explicité.

En conclusion, la seule étude disponible chez le rat ne révèle pas l'existence d'effet reprotoxique de la molécule chez les mâles mais aucune autre étude n'est disponible chez le chien.

B. Les phénylpyrazolés

• Fipronil

Le **fipronil** est une molécule répandue dans les spécialités vétérinaires. On dénombre plus de 40 spécialités en contenant. Aucun des RCP de ces spécialités ne mentionne une étude de l'influence du fipronil sur la fertilité des individus mâles (Tableau 52).

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de fipronil et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Quelques études ont toutefois étudié l'impact de l'administration du fipronil à des rongeurs sur la fonction reproductrice mâle.

Chez la souris, Bae et Kwon (2020) ont réalisé une étude *in vitro* dans laquelle des spermatozoïdes de souris ont été incubés à différentes concentrations de fipronil (0,1, 1, 10, 100 ou 300 μM). La motilité spermatique a été évaluée avec un logiciel dédié. Huit des 10 paramètres évalués ont diminué significativement à partir d'1 μM de fipronil. De plus, le taux d'ATP intracellulaire spermatique était fortement diminué. Or, les spermatozoïdes utilisent l'ATP intracellulaire comme énergie pour féconder un ovocyte, et le niveau d'ATP intracellulaire est directement lié à la motilité des spermatozoïdes. Par conséquent, ces données suggéraient qu'une diminution de la motilité dans les groupes traités à forte concentration était associée à des niveaux d'ATP intracellulaires plus faibles. A 300 μM , le taux de spermatozoïdes capacités était diminué, ce qui faisait suite à la diminution dose-dépendante des substrats induisant la capacitation. Cette diminution a été démontrée par western blot. Les résultats suggéraient que le fipronil bloquait le processus de capacitation. Le fipronil avait des effets négatifs sur la fertilité masculine dans l'espèce murine (Bae et Kwon, 2020).

Dans une autre étude conduite par Lovinskaya et al. (2016), 60 souris mâles ont été divisées en 12 groupes de 5 animaux tel qu'un groupe constituait le groupe témoin, 8 groupes recevaient une dose variable de fipronil à la posologie de 4,75, 9,5, 19, 31,70 mg/kg. La génotoxicité de la molécule a été évaluée par comet assay à partir d'homogénats de différents organes comme les testicules. Dans les cellules des poumons et de la rate, des altérations dose-dépendantes des brins d'ADN s'étaient produites dans les six premières heures après l'exposition au fipronil avant d'être progressivement restaurées. Le schéma opposé a été observé dans les cellules hépatiques. Concernant les cellules germinales, avec des doses croissantes de xénobiotiques, on a observé à la fois une augmentation du nombre d'aberrations du complexe synaptonémique, maintenant les chromosomes homologues ensemble en prophase de méiose, et l'élargissement de leur spectre. Ces données prouvaient le caractère génotoxique de cette molécule pour les souris mâles et donc l'existence potentielle d'impacts sur la descendance (Lovinskaya *et al.*, 2016).

Des données sont aussi disponibles chez le rat. Dans une étude menée en 2015 par Khan et al. (2015), 32 rats mâles ont été divisés en quatre groupes et ont reçu respectivement 0, 2,5, 5 ou 10 mg/kg de fipronil par voie orale une fois par jour pendant 28 jours. Le lendemain de la dernière administration, les rats ont été sacrifiés, les testicules ainsi que du sperme issu de l'épididyme ont été collectés pour analyses. Dès la dose de 2,5 mg/kg/j, une diminution du pourcentage de spermatozoïdes présentant une morphologie normale était rencontrée. C'est à partir de la dose de 5 mg/kg qu'une altération significative de la qualité du sperme en termes de viabilité, de motilité et de morphologie des spermatozoïdes a été démontrée. Des anomalies de l'acrosome dont l'intégrité est essentielle pour la pénétration dans la zone pellucide et la fusion avec l'ovocyte, ainsi que des

anomalies de la tête des spermatozoïdes étaient les principales anomalies morphologiques mises en évidence. Ce traitement par le fipronil a également induit des changements histologiques. Ont été visualisées des lésions dégénératives et nécrotiques des tubes séminifères qui présentaient une membrane basale désorganisée et une déplétion en spermatogonies et spermatocytes. L'exposition au fipronil a provoqué une génération excessive d'espèces réactives de l'oxygène, une peroxydation des lipides, une altération du potentiel de la membrane mitochondriale ainsi qu'une altération de l'intégrité de l'ADN conduisant à l'apoptose des cellules reproductrices de manière dose-dépendante. Ces données suggéraient que le fipronil provoquait une toxicité sur la fonction de reproduction mâle chez le rat par le biais de dommages à l'ADN induits par un stress oxydatif (Khan et al., 2015).

Dans une étude de 2018 conduite par Mazzo et al. (2018), la concentration de nombreux marqueurs de l'oxydation était évaluée suite au traitement à base de fipronil (5 mg/kg) et au traitement conjoint de fipronil (5 mg/kg) et de vitamine E (100 mg/kg). Il est toutefois à noter que le fipronil a favorisé une augmentation de l'activité de la GPx dans l'homogénat de testicules par rapport au groupe témoin, or, la fonction biologique de cette enzyme est antioxydante. L'augmentation de l'activité de réduction du peroxyde d'hydrogène a été reliée à un mécanisme de défense contre le stress oxydatif. Ces effets étaient tous minorés voire annulés par le traitement concomitant avec de la vitamine E. Le traitement avec du fipronil à la posologie de 5 mg/kg/j a entraîné une diminution du nombre total de spermatozoïdes dans la queue de l'épididyme des rats. Bien que dans la présente étude, l'effet du fipronil sur le stress oxydatif n'a été évalué que sur l'homogénat de testicules et non sur l'épididyme, cette observation indiquait qu'une activité oxydante du fipronil pouvait être impliquée dans la déplétion en spermatozoïdes (Mazzo et al., 2018).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible concernant d'éventuels impacts sur la fonction reproductrice mâle canine pour les spécialités contenant du fipronil (EMA, 2022).

En conclusion, le fipronil serait génotoxique pour les cellules germinales et induirait un stress oxydatif testiculaire à l'origine d'une altération de la qualité spermatique et un blocage de la capacitation des spermatozoïdes.

- **Pyriprole**

Le **pyriprole** est une molécule moins largement répandue dans les spécialités vétérinaires. Seule une spécialité destinée aux chiens en contient (Tableau 53). Aucun article évaluant sa sécurité d'emploi vis-à-vis des performances reproductives des mâles n'a été recensé.

Le dossier EPARS du PRAC-TIC® est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a). Les effets sur la reproduction du pyriprole ont été étudiés dans le cadre du dossier AMM de la spécialité PRAC-TIC® chez le rat et cette étude a été rapportée dans le dossier EPARS. Cette étude a été conçue de telle sorte à fournir des informations générales concernant les effets du pyriprole sur les performances de reproduction mâles et femelles. A priori, à des doses non toxiques, aucune baisse des performances reproductrices n'a été rapportée chez le rat (EMA, 2006)

Concernant le pyriprole, 362 évènements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine au 11/10/22 et 2 évènements se rapportent à la fonction reproductrice canine tous sexes confondus. Chez les mâles, un seul évènement est rapporté. Il s'agit d'un désordre prostatique de nature inconnue (EMA, 2022).

En conclusion, la seule étude disponible chez le rat ne montre pas d'effet reprotoxique de la molécule chez les mâles et les données de pharmacovigilance disponibles dans l'espèce canine ne rapportent pas d'effet reprotoxique majeur mais aucune autre donnée n'est disponible.

C. Les pyréthrinoïdes

• Perméthrine

La **Perméthrine** (Tableau 54) est une molécule fréquemment utilisée dans le contrôle des parasites externes des carnivores domestiques. Aucun des RCP n'évoque l'impact potentiel de cette molécule sur la fertilité des mâles reproducteurs. Plusieurs études cherchent toutefois à évaluer son potentiel impact sur la fonction reproductrice des mâles.

Des dossiers EPARS sont disponibles pour les spécialités Activyl Tick Plus® et Vectra 3D® uniquement (EMA, 2015a). Chez le rat, la NOEL a été fixée à 170 mg/kg/j et chez la souris, elle a été fixée à 5 mg/kg/j (EMA, 2012). Dans le dossier EPARS du Vectra 3D®, il est stipulé qu'il n'y a pas eu de changement lié au traitement concernant les paramètres de reproduction pour la perméthrine (EMA, 2013c).

Dans la première étude, conduite par Issam et al. (2011), des rats mâles ont reçu respectivement 0,013, 0,13 ou 1,3 mg/kg/jour par voie sous-cutanée pendant 30, 45 ou 60 jours respectivement ou un volume équivalent de solvant pendant la même durée. Une diminution significative du poids des animaux traités ainsi que du poids testiculaire a été observée après 30 ou 60 jours de traitement (0,0013 ou 1,13 mg/kg/j) témoignant d'une atrophie testiculaire. Cette réduction non significative était observée après 45 jours de traitement à 0,13 mg/kg/j. La tendance inverse était observée concernant l'épididyme. Dès 30 jours de traitement à la plus faible dose, les tubes séminifères ont montré une diminution du nombre de cellules spermatogènes en particulier les spermatogonies et les spermatocytes de type I. Ces lésions histologiques s'aggravaient à mesure que la dose et la durée du traitement augmentaient jusqu'à arriver à une déplétion presque complète des tubes séminifères en spermatozoïdes et une diminution significative du nombre de spermatocytes I, de spermatides et de cellules de Leydig. Des lésions des conduits épидидymaires dose et durée-dépendantes ont également été observées. L'augmentation de la dose de perméthrine provoquait une régression de la quantité de sperme dans l'épididyme. Ces données témoignaient de l'impact de la molécule sur la fonction de reproduction mâle. Plusieurs mécanismes pourraient être impliqués dans cette déplétion spermatique notamment une perturbation de la concentration plasmatique en testostérone qui était augmentée aux deux plus faibles doses mais diminuée à la plus forte ou encore un phénomène oxydatif révélé par l'augmentation d'un marqueur de la lipoperoxydation dès 45 jours de traitement (Issam *et al.*, 2011).

Dans une seconde étude, menée par Omotoso et al. (2014), 15 rats mâles adultes ont été divisés en 3 groupes de cinq individus et ont reçu respectivement un régime alimentaire classique ou agrémenté d'une dose de 500 mg/kg ou de 1 000 mg/kg de perméthrine pendant 14 jours. L'ingestion des aliments contenant de la perméthrine était associée avec une augmentation du poids corporel aux deux doses et du poids testiculaire à la plus forte dose. Cette évaluation était basée uniquement sur la mesure du poids, mais la consommation alimentaire n'a pas été mesurée et le poids des animaux des différents groupes était significativement différent au début de l'expérience, ce qui rendait difficile de déterminer les raisons de cette prise de poids plus importante. Une analyse histologique des testicules a également été réalisée et des changements dans la structure

histologique testiculaire ont été remarqués : la lumière des tubes séminifères était augmentée du fait d'une diminution du nombre de spermatozoïdes matures aux deux doses ce qui montrait ainsi l'impact sur la fonction de reproduction mâle (Omotoso *et al.*, 2014).

Une troisième étude a été réalisée sur 60 taureaux Angus d'un an par Dohlman *et al.* (2016). Une évaluation du volume scrotal, des organes sexuels (glandes, scrotum, testicules et épидидymes) et une analyse de semence ont été effectuées préalablement au traitement puis ces éléments ont été ré-évalués 2 semaines après le traitement unique à base d'une solution saline ou d'un pour-on à 5% de perméthrine. Il convient de noter qu'il s'agit d'une des rares études où le traitement n'était pas surdosé. A l'issue du traitement, aucune différence significative de la circonférence scrotale, du taux plasmatique en testostérone et de la motilité des spermatozoïdes n'a été observée entre les animaux traités et les contrôles. Bien que le pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux s'était amélioré dans les deux groupes entre les prélèvements, les taureaux traités présentaient moins d'amélioration du pourcentage d'anomalies de la tête des spermatozoïdes, ce qui a entraîné une réduction globale du taux d'amélioration des anomalies spermatiques primaires par rapport au groupe contrôle entre les deux périodes de collecte. Les taureaux témoins ont eu moins d'amélioration du pourcentage de spermatozoïdes avec des défauts secondaires du fait d'un nombre déjà plus important de spermatozoïdes avec ces défauts initialement chez les animaux traités (plus de spermatozoïdes sans queue). En revanche, aucune différence significative de survenue des autres anomalies secondaires prises individuellement n'a été mise en évidence. Les différences d'amélioration de la morphologie des spermatozoïdes n'altéraient pas le caractère satisfaisant des performances reproductrices des taureaux dans cette étude. L'examen histologique a permis de déterminer que le diamètre des tubules séminifères et la dégénérescence testiculaire moyenne ne différaient pas entre les traités et les contrôles à l'issue de l'exposition. Cependant, 17,2 % des taureaux traités présentaient un score de dégénérescence testiculaire sévère, contre seulement 3,7 % des taureaux témoins. Ces données pourraient dévoiler une tendance faible à la dégénérescence testiculaire par le traitement ce qui serait en accord avec les données déjà observées chez le rat. Une exposition unique à la perméthrine n'a pas eu d'impact sur le statut reproducteur mâle des taureaux malgré une légère tendance à la dégénérescence testiculaire. D'autres recherches pourraient être justifiées pour élucider les effets à long terme d'une exposition ponctuelle mais répétée aux pyréthrinoïdes (Dohlman *et al.*, 2016b).

Concernant la perméthrine, au 13/10/22, 6 665 évènements de pharmacovigilance ont été rapportés dans l'espèce canine dont 33 concernent l'appareil reproducteur mais seulement 9 à 11 cas concernent les mâles tel que ces évènements touchent (EMA, 2022) :

- Pour l'un d'entre eux, les testicules : 1 orchite.
- Pour l'un d'entre eux, le scrotum : 1 scrotite.
- Pour 5 d'entre eux, le pénis : 3 troubles non identifiés, 2 écoulements préputiaux.
- Pour 2 d'entre eux, la prostate : 1 trouble non identifié, 1 hypertrophie prostatique.
- Pour 2 d'entre eux, il est impossible de prédire si cela concerne un mâle ou une femelle : 2 cas de prurit génital.

En conclusion, aucune donnée n'est disponible chez le chien et une application unique à la dose recommandée n'a pas impacté la fonction reproductrice de taureaux. Toutefois, à forte dose, des modifications du poids des organes sexuels, une diminution de

la quantité de sperme, des lésions histologiques liées à un stress oxydatif et des modifications du niveau circulant de testostérone ont été mises en évidence chez le rat. Ainsi, les données ne sont pas en faveur d'une altération des capacités reproductrices mâles lors d'une exposition unique mais l'exposition chronique ou à forte dose pourrait en provoquer, davantage d'études sont nécessaires pour conclure précisément.

- ***Deltaméthrine***

La **deltaméthrine** (Tableau 55) est principalement contenue dans des spécialités sous forme de collier avec pénétration par voie cutanée.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la deltaméthrine et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Chez la souris mâle, dans l'étude de Slima et al. (2017), après avoir reçu 5 mg/kg/j de deltaméthrine pendant 35 jours, les taux d'hormones sexuels comme la testostérone et l'inhibine étaient diminués chez les animaux traités par rapport aux contrôles (Ben Slima *et al.*, 2017). Après le traitement, des modifications histologiques étaient visibles. Une altération sévère des tubes séminifères avec une vacuolisation des cellules de Sertoli et une déplétion en cellules germinales étaient notamment observées. Les lésions testiculaires ont entraîné une atrophie des tubules séminifères et par conséquent une augmentation de l'espace interstitiel. Après ce même traitement, la qualité spermatique était altérée (augmentation du nombre de spermatozoïdes morts et diminution de la motilité spermatique et de la quantité de sperme). Suite au traitement, chaque mâle traité a été accouplé avec des femelles de fertilité prouvée. Un accouplement réussi a été déterminé par la présence de spermatozoïdes dans le vagin ou d'un bouchon vaginal qui se forme après l'accouplement chez les rongeurs. L'indice d'accouplement et de fertilité étaient ainsi évalués. Ces indices étaient significativement réduits à l'issue du traitement. Il était observé une réduction du nombre de femelles gestantes, de la taille des portées et du nombre de petits vivants à la naissance ce qui montrait l'impact de la molécule sur la fertilité des mâles (Ben Slima *et al.*, 2017).

De plus, après le traitement de souris mâles avec de la deltaméthrine à la posologie de 3 µg/g ou de 5 µg/g, des lésions histologiques testiculaires ont été mises en évidence par Rashid et al. (2012). Les cellules spermatogènes étaient vacuolisées et réduites en nombre, les tubules séminifères étaient difformes et œdématisés alors que les spermatocytes s'exfoliaient. Une majorité des spermatocytes et spermatides étaient dégénérés (Rashid *et al.*, 2012).

Chez le rat, dans l'étude de Issam et al. (2009), l'administration à la posologie de 0,003 mg/kg pendant 30 jours puis pour deux groupes à la dose de 0,03 mg/kg pendant 15 jours et enfin pour un seul groupe à la dose de 0,3 mg/kg pendant 15 jours a provoqué, chez les animaux traités en comparaison avec les animaux témoins, une augmentation significative du taux de LH après 30 et 45 jours de traitement alors que ce taux était significativement réduit après 60 jours de traitement. La FSH suivait le même schéma d'évolution mais sa diminution était plus précoce dès 45 jours de traitement. Le taux de MDA, marqueur de la lipoperoxydation était augmenté aux trois temps du traitement. Une analyse histologique des testicules était également réalisée. La chromatine était condensée dans les noyaux pycnotiques des cellules germinales et le tissu interstitiel régressait. Ces lésions s'aggravaient avec la durée du traitement. Les cellules se vacuolisaient et le nombre de spermatozoïdes et de cellules de Leydig diminuait jusqu'à arriver, après 60 jours de traitement, à une déplétion de ces cellules du fait de la régression très importante du tissu interstitiel et au développement de l'apoptose cellulaire. Une atteinte de la spermatogenèse et de l'intégrité

testiculaire possiblement médiée par un stress oxydatif a été mise en évidence après l'emploi de la deltaméthrine chez des rats mâles adultes (Issam *et al.*, 2009).

Dans l'étude de Oda et El-Maddawy (2012), après administration de deltaméthrine à la dose de 0,6 mg/kg pendant 60 jours, des altérations hormonales étaient relevées. Une diminution des taux circulants de testostérone et de la GSH a été mise en évidence. Le traitement a induit une diminution du poids relatif des testicules et de l'épididyme. Des lésions histologiques étaient visibles : des lésions de dégénérescence des tubes séminifères avec une spermatogenèse incomplète impliquant une lumière presque dépeuplée en spermatozoïdes et une irrégularité de la membrane basale ainsi qu'une vacuolisation des cellules. De plus, la vésicule séminale était congestionnée, œdématisée et infiltrée de cellules inflammatoires. Aucune sécrétion luminale n'était visible dans les acini prostatiques dont l'épithélium était desquamé. Tous ces effets étaient partiellement réduits par l'adjonction concomitante de vitamine E et de sélénium. De plus, la quantité et la qualité de sperme notamment la motilité et la morphologie spermatique étaient altérées par le traitement à base de deltaméthrine (Oda et El-Maddawy, 2012).

Dans l'étude de Sakr et Al-Amoudi (2012), des rats mâles ont été nourris avec 0,6 mg/kg de deltaméthrine pendant 3 jours par semaine sur 6 semaines. A l'histologie, une atrophie des tubules séminifères entraînant une réduction de leur diamètre et de l'épaisseur de leur épithélium était visible. Ces tubules séminifères d'aspect anormaux et irréguliers étaient largement séparés entre eux et le tissu interstitiel apparaissait vacuolisé et hémorragique. Les cellules germinales étaient même exfoliées dans leur lumière. Le traitement à base de deltaméthrine chez ces rats a induit des altérations histologiques et notamment des lésions d'apoptose qui étaient médiées à la fois par la voie intrinsèque mitochondriale (augmentation de l'activité de l'enzyme Bax dans le tissu interstitiel), mais aussi par la voie extrinsèque (augmentation de l'activité de l'enzyme p53 dans les tubules séminifères). Ainsi, la deltaméthrine pourrait induire un stress oxydatif. La deltaméthrine a entraîné des lésions histologiques et notamment des lésions d'apoptose testiculaire qui impliquaient l'expression de p53 et de Bax. Les lésions histologiques ont impliqué une altération de la qualité spermatique qui se traduisait par la dégradation de la concentration et de la motilité spermatique épididymaire (Sakr et Al-Amoudi, 2012).

Dans l'étude de Yu et al. (2014), après un traitement à la posologie de 8,75 mg/kg/j pendant 15 jours, aucune différence n'a été mise en évidence concernant le poids des organes sexuels et le poids corporel chez les rats. Des augmentations de la fréquence de lésions apoptotiques ont également été visualisées. L'expression de eNOS était inhibée par le traitement avec la deltaméthrine. La deltaméthrine induisait également une suppression de la n-nitrosylation de JNK1. A l'inverse, une augmentation de la phosphorylation des récepteurs aux androgènes par le traitement à base de deltaméthrine a été mise en évidence. Ces résultats suggéraient que la diminution de l'expression de eNOS et de la S-nitrosylation de JNK1 mais aussi la phosphorylation des récepteurs aux androgènes étaient impliquées dans la voie de signalisation apoptotique induite par la deltaméthrine dans les testicules. Après ce traitement, la production de sperme était significativement réduite (Yu *et al.*, 2014).

Dans l'étude d'Orlu (2014), après un traitement par voie orale de rats mâles à la posologie de 6,25, 12,25 ou 25 mg/kg/j pendant 25 jours, une réduction dose-dépendante du poids des testicules et de l'épididyme, de la vésicule séminale et de la prostate a été mise en évidence et elle atteignait la significativité pour un traitement à la dose de 25 mg/kg. Or, la masse testiculaire dépend du nombre de cellules germinales. Il est à noter que dès la dose de 6,25 mg/kg, une réduction du

nombre de spermatocytes primaires était observée. Pour les rats traités à la posologie de 12,5 mg/kg/j, une dépression en spermatozoïdes dans la lumière tubulaire était mise en évidence jusqu'à ce que la lumière tubulaire soit vide en spermatozoïdes. L'épithélium était dégradé à la plus forte dose. Cette toxicité post-testiculaire a été confirmée par l'analyse morphologique des spermatozoïdes de l'épididyme. En effet, une augmentation des anomalies morphologiques et du pourcentage de spermatozoïdes morts a été mise en évidence. Une exposition prolongée à la deltaméthrine pourrait altérer la fertilité des mâles en inhibant la spermatogenèse et en ayant un impact négatif sur la qualité du sperme, en particulier la vitalité des spermatozoïdes (Orlu, 2014).

Après le traitement de rats à la posologie de 15 mg/kg ou de 7,5 mg/kg de deltaméthrine par voie orale pendant 60 jours, des lésions histologiques des testicules étaient visibles. Une dégénérescence et une déplétion en spermatides allongés, en cellules de Sertoli et en spermatocytes mais aussi, une congestion des vaisseaux et un œdème interstitiel engendrant un épaissement de la capsule testiculaire ainsi que des lésions apoptotiques étaient observés. Ces lésions étaient responsables d'une hypospermatogenèse (Zainab, 2022).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible pour la deltaméthrine au 19/09/22 (EMA, 2022).

En conclusion, de nombreuses études étaient disponibles chez le rat et la souris et dans ces études, une altération de la qualité ou de la quantité spermatique ainsi que des lésions histologiques testiculaires ont été observées. L'utilisation de la molécule n'est pas conseillée chez le mâle reproducteur.

- **Fluméthrine**

Peu de données concernant la sécurité d'emploi de la **fluméthrine** (Tableau 56) vis-à-vis de la reproduction chez le mâle et a fortiori chez le chien mâle sont disponibles. Seul un article concernant l'activité spermaticide de cette molécule est recensé.

Le dossier EPARS de la seule spécialité contenant de la fluméthrine n'est pas disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Dans une étude conduite par Kanbur et al. (2010), 40 rats mâles Wistar albinos ont été utilisés et divisés en 4 groupes. Le premier groupe a servi de groupe témoin. Le deuxième groupe a reçu de l'extrait de palmier nain à la dose de 20 mg/kg. Le troisième groupe a reçu de la fluméthrine à la dose de 15 mg/kg et le dernier groupe a reçu une combinaison de 20 mg/kg d'extrait de palmier nain et de 15 mg/kg de fluméthrine. Les traitements ont été effectués par voie orale pendant 21 jours. L'extrait de palmier nain n'a pas provoqué d'altérations significatives des taux plasmatiques et tissulaires de MDA, monoxyde d'azote, Gpx. La fluméthrine, quant à elle, a entraîné une augmentation des taux plasmatiques et tissulaires de MDA, des taux sériques et tissulaires de monoxyde d'azote, des activités tissulaires de la Gpx et une diminution de l'activité de la SOD et de la catalase érythrocytaire et tissulaire. Le traitement à base de fluméthrine stimulerait de ce fait, la peroxydation lipidique chez le rat. En conclusion, il a été déterminé que l'extrait de palmier nain ne causait aucun effet négatif sur l'équilibre pro-oxydants/antioxydants mais n'avait pas suffisamment d'effets antioxydants chez le rat (Kanbur *et al.*, 2010). Le traitement à base de fluméthrine induisait une lipoperoxydation dans différents organes. Ce phénomène n'a pas été étudié dans les organes reproducteurs. La question de la présence de ce phénomène oxydatif dans les testicules se pose dès lors.

Les effets toxiques *in vitro* de la fluméthrine ont été évalués sur des spermatozoïdes de chiens et de boucs.

Tous les traitements aux pesticides ont augmenté l'hyperactivation des spermatozoïdes de boucs, à l'exception de la fluméthrine, tandis qu'une diminution était présente pour les spermatozoïdes de chiens (sauf le carbaryl). L'hyperactivation est une étape de la capacitation nécessaire à la traversée de la zone pellucide. Le mouvement qualifié d'hyperactif, résultait en une augmentation de l'amplitude de la courbure flagellaire sur un flagelle plus flexible (Yurdakök-DiKmen *et al.*, 2017).

Chez le chien, aucun changement de motilité spermatique n'a été remarqué lorsque les spermatozoïdes du chien ont été mis en solution avec de la fluméthrine (Yurdakök-DiKmen *et al.*, 2017).

Au 19/09/22, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible pour la fluméthrine (EMA, 2022).

En conclusion, les données sont rares concernant la sécurité d'emploi de la fluméthrine vis-à-vis des capacités reproductrices mâles. *In vitro*, la molécule ne semble pas spermicide. *In vivo*, elle induit un stress oxydatif mais la présence de ce stress oxydatif n'a pas été évaluée dans les organes reproducteurs. Les données manquent pour conclure.

- **Tétraméthrine**

Peu de données concernant la sécurité d'emploi de la **tétraméthrine** (Tableau 57) vis-à-vis de la reproduction chez le mâle et a fortiori chez le chien mâle sont disponibles. Seul un article concernant l'impact sur la fonction reproductrice mâle chez le rat d'un traitement inhalé à base de tétraméthrine a été recensé.

Aucun dossier EPARS n'est disponible pour les spécialités contenant de la tétraméthrine (EMA, 2015a).

Dans une étude de Sakr et Azab (2001), des rats adultes ont été divisés en deux groupes, le premier constituant un groupe témoin tandis que les rats du second groupe ont été traités avec de la tétraméthrine par voie inhalée une fois tous les deux jours pendant 6 semaines. Les résultats ont montré que le traitement à base de tétraméthrine induisait une diminution du poids testiculaire et que cette réduction devenait significative après six semaines de traitement. Les examens histologiques ont révélé des modifications morphologiques suite au traitement à base de tétraméthrine pendant deux semaines : une diminution du nombre de cellules spermatogènes, une exfoliation intraluminaire des spermatocytes ainsi qu'une compaction du tissu conjonctif entre les tubes séminifères. Ces lésions augmentaient en intensité avec la durée du traitement. Au bout de quatre semaines de traitement, le tissu interstitiel était épaissi et les cellules de Leydig déformées. La réduction en cellules spermatogènes s'aggravait et des vacuoles apparaissaient dans les tubules. Toutes ces lésions étaient accentuées après six semaines de traitement. Les résultats obtenus dans cette étude ont montré que la tétraméthrine induisait des modifications histologiques en plus d'une réduction significative du poids testiculaire. Ces modifications ont montré l'impact de la molécule sur la spermatogenèse (Sakr et Azab, 2001).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible concernant la tétraméthrine (EMA, 2022).

En conclusion, les données sont rares mais l'emploi de la tétraméthrine n'est pas conseillé chez les mâles reproducteurs selon les données disponibles chez le rat.

D. Les oxadiazines

- **Indoxacarbe**

Deux spécialités destinées aux chiens contiennent de l'**indoxacarbe** (Tableau 58).

Les dossiers EPARS de ces deux spécialités sont disponibles sur le site de l'EMA (EMA, 2015a). Le tableau suivant a pour objectif de rapporter les études de reprotoxicité menées concernant l'indoxacarbe et leurs résultats :

Tableau 6 - Etudes de reprotoxicité mâle concernant l'indoxacarbe

Source	Animaux d'étude	Voie et dose	Conclusion
(Nakade et al., 2014)	30 Poulets de chair	0%, 15%, 25% ou 50% de la dose létale pendant 28 jours	L'examen post-mortem macroscopique n'a pas révélé de lésions pathologiques appréciables. Lésions histologiques : tubes séminifères dégénératifs et vacuolisés, espace interstitiel agrandi, diminution de la spermatogenèse avec réduction de la population spermatogène.
(Choudhary et Singh, 2017)	Coqs	25 mg/kg par voie orale pendant 16 semaines	Diminution de la motilité et du nombre de spermatozoïdes. Augmentation du pourcentage de spermatozoïdes morts. Réduction des marqueurs anti-oxydants et augmentation de la peroxydation des lipides.
(EMA, 2011a ; Marrs, 2012 ; EMA, 2012)	Rats	20, 60 ou 100 ppm par voie orale par jour	Pas d'effet sur la fertilité jusqu'à la dose maximale c'est-à-dire 6,7 mg/kg/j.
(Nassar, 2016)	Rats mâles	86,6 mg/kg par voie orale pendant 60 jours	Réduction de 39% en thyroxine (T4). Réduction de 60% en triiodothyronine (T3). Une réduction de 28% en FSH. Une diminution de 42% en progestérone. Une augmentation de 55% en testostérone.
(Hassan et Meligi, 2021)	Rats mâles	100 mg/kg par voie orale toutes les 48 h pendant 21 jours	Augmentation TSH. Augmentation progestérone. Diminution testostérone. Diminution du poids lié au traitement du fait d'une réduction de l'appétit et de la prise alimentaire. Signes de toxicité : des spasmes musculaires, une faiblesse généralisée, une tachycardie et une tachypnée, une salivation excessive ou encore une sensibilisation cutanée.

Concernant l'indoxacarbe, au 19/09/22, 376 évènements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine. Trois évènements concernent la reproduction mais 1 seul concerne

la fonction reproductrice mâle. Dans ce cas, le problème touche la prostate puisqu'il s'agit d'un cas d'hypertrophie prostatique (EMA, 2022).

En conclusion, bien que les données de pharmacovigilance obtenues chez le chien ne soient pas en faveur d'une atteinte majeure des performances reproductrices mâles par un traitement à base d'indoxacarbe, les données disponibles dans les autres espèces sont en faveur d'une atteinte de la qualité spermatique et de l'équilibre hormonal suite au traitement.

E. Les formamidines

- **Amitraze**

L'amitraze est une molécule peu utilisée en médecine des carnivores domestiques. Une seule spécialité à destination du chien en comporte (Tableau 59).

Le dossier EPARS de l'Ectodex® n'est pas disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Dans une étude conduite par Al-Thani et al. (2003), 40 souris mâles adultes divisées en quatre lots ont consommé de l'eau de boisson contenant en moyenne 0, 5,42, 10,56 ou 20,30 mg/kg/j d'amitraze pendant douze semaines avant d'être mises à la reproduction pendant 10 jours et d'être sacrifiées. La diminution du poids corporel et une réduction de la consommation en boisson dose-dépendante des mâles exposés suggéraient une toxicité générale de l'amitraze. Lors de la période d'accouplement, une réduction du nombre de fœtus viables a été mise en évidence ce qui était à mettre en lien avec l'augmentation des pertes post-implantatoires. Après traitement, la qualité de la semence testiculaire et celle de la semence épидидymaire étaient diminuées. En effet, le nombre de spermatozoïdes et le volume produit étaient significativement diminués dès la dose de 10,56 mg/kg/j. La masse de l'épididyme et celle des testicules étaient diminuées de manière significative à la dose de 20,39 mg/kg/j, ce qui était à mettre en lien avec la diminution du nombre de spermatozoïdes, alors que la masse des vésicules séminales et des glandes préputiales étaient respectivement augmentées dès les doses de 10,56 mg/kg/j et jusqu'à 20,39 mg/kg/j. Les résultats suggéraient un effet sur la fertilité et l'appareil reproducteur des souris mâles. Le mécanisme reste toutefois à élucider. Cependant, une inhibition de la sécrétion de LH seule expliquerait difficilement l'augmentation de la taille de la vésicule séminale qui est testostérone dépendante. L'augmentation significative du nombre de résorptions chez les femelles accouplées avec des mâles testés pourrait être attribuée à une augmentation de la mortalité péri-implantatoire des ovules fécondés en raison de la qualité dégradée du sperme (Al-Thani *et al.*, 2003).

Dans une autre étude de Lim et al. (2010), de l'amitraze a été administré à la posologie de 0, 1,5, 4,5 ou 13 mg/kg/j dans de l'eau de boisson à des rats mâles pendant 2 semaines avant l'accouplement puis, jusqu'à la fin des 14 jours de la période d'accouplement et aux femelles deux semaines avant l'accouplement puis, jusqu'au 4^e jour de lactation. Les mâles ont été sacrifiés à la fin de la période d'accouplement. A la plus forte dose, une diminution du poids par rapport au groupe contrôle a été mise en évidence. Une diminution de la consommation alimentaire a été remarquée pour le groupe traité à la dose de 4,5 mg/kg/j entre les jours 3-10 et les jours 17-28. Il n'y a eu aucun effet indésirable du traitement sur l'indice d'accouplement, le temps pré-coïtal et l'indice de gestation à aucune des doses testées. À l'autopsie, aucune lésion macroscopique des organes reproducteurs n'a été notée chez les mâles. Le poids absolu du testicule droit, de l'épididyme, de la prostate ventrale et des vésicules séminales et le poids relatif des vésicules séminales dans le groupe des

mâles traités à plus forte dose, étaient significativement diminués par rapport à ceux du groupe témoin. La motilité des spermatozoïdes était significativement réduite dans le groupe des mâles traités à la plus forte dose. Le dénombrement en spermatozoïdes dans la tête et la queue de l'épididyme était légèrement diminué comparé au groupe contrôle sans atteindre une différence significative. La dégénérescence des spermatocytes dans les testicules et l'exfoliation des cellules germinales dans les conduits épидидymaires ont été observées chez 1 mâle traité à la plus forte dose uniquement (Lim *et al.*, 2010 ; Barretto *et al.*, 2017).

Dans l'étude de Samuel Adinoyi (2019), 20 rats albinos males ont été divisés en quatre groupes : un groupe témoin puis 3 groupes ayant reçus par voie orale de l'amitrazé aux doses respectives d'un dixième de la DL50 (523-800 mg/kg), un huitième de la DL50 ou un cinquième de la DL50 pendant une durée de 21 jours. Les animaux traités aux deux plus fortes doses ont présenté un poids corporel plus faible de manière dose-dépendante que le groupe témoin après 21 jours d'administration. Une diminution dose-dépendante du poids des testicules, de la vésicule séminale et de l'épididyme mais aussi du taux en testostérone était observée. Cette réduction était significative à partir d'une dose équivalente à un 1/8 de la DL50. La même évolution a été remarquée concernant la concentration en spermatozoïdes, leur morphologie et leur motilité (Samuel Adinoyi, 2019).

Enfin, dans l'étude de Omoja *et al.* (2016), 4 groupes de six rats ont été traités quotidiennement avec respectivement 10, 2 ou 0,2 mg/kg d'amitrazé alors que le dernier groupe a reçu une dose équivalente d'eau et a servi de groupe contrôle. Une diminution du poids corporel a été observée dans le groupe traité à plus forte dose comparé au groupe témoin. Une réduction dose-dépendante de la production en testostérone était observée à partir du jour 28 de l'étude. Au bout des 84 jours de traitement, une réduction de la réserve spermatique et du poids testiculaire a été mise en évidence. A la fin de l'étude, des lésions histologiques de dégénérescence ont été observées chez les rats traités à la plus forte dose (Omoja *et al.*, 2016 ; Barretto *et al.*, 2017).

Concernant l'amitrazé, au 19/09/22, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible (EMA, 2022).

En conclusion, des effets reprotoxiques ont été mis en évidence suite au traitement à base d'amitrazé chez la souris et le rat bien que leur implication sur la fertilité ne soit pas explicitée. Aucune donnée n'est disponible dans d'autres espèces. Au vu de ces effets, son utilisation n'est pas recommandée chez les reproducteurs.

F. Les spinosymes

• *Spinosad*

Le **spinosad** (Tableau 60) n'est présent que dans une seule spécialité destinée aux carnivores domestiques. L'impact de cette molécule sur la fonction reproductrice mâle a été étudié chez le rat.

Le dossier EPARS de la seule spécialité contenant du spinosad et destinées à l'espèce canine, le Comfortis®, est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Une étude de reprotoxicité sur deux générations a été menée chez le rat afin d'évaluer la toxicité parentale, reproductrice et néonatale potentielle du spinosad après une exposition par voie alimentaire. Dans cette étude, rapportée dans le dossier EPARS du Comfortis®, des groupes de 30 rats ont reçu des régimes alimentaires fournissant quotidiennement 0, 3, 10 ou 100 mg/kg de

spinosad pendant deux générations successives. Après 10 semaines d'exposition alimentaire, la première génération a été accouplée deux fois pour produire deux portées (F1a et F1b). Après le sevrage, des groupes de 30 rats établis parmi les portées ont reçu des régimes contenant du spinosad pendant 12 semaines et ont été accouplés pour produire la génération F2. L'administration de spinosad à des rats à la dose de 100 mg/kg/jour sur 2 générations a produit une toxicité parentale et des effets sur la progéniture et a affecté la taille de la portée, la survie néonatale et le poids corporel des ratons. Les indices de fertilité mâle et femelle étaient réduits dans les groupes traités mais aucun n'atteignait le seuil de la significativité et les résultats obtenus restaient dans le scope des données obtenues dans d'autres études de laboratoire. De ce fait, ces différences n'ont pas été considérées comme étant liées au traitement. Les doses sans effet toxique observé étaient de 10 mg/kg/jour pour la toxicité parentale, reproductive et développementale. Ces NOEL sont proches de la plage de doses thérapeutiques recommandées pour les chiens (bien qu'il existe des différences dans les régimes posologiques, c'est-à-dire une dose unique chez les chiens une fois toutes les quatre semaines, une dose quotidienne chez les animaux de laboratoire) (Hanley *et al.*, 2002 ; EMA, 2011b).

Dans une autre étude de Yano *et al.* (2002), des groupes de 10 rats mâles ont été traités respectivement avec 0, 33,9, 68,5 133,5 ou 273,1 mg/kg de spinosad. Les rats traités à la plus forte dose ont présenté un amaigrissement, une respiration profonde et laborieuse et une hypothermie. D'ailleurs, tous les individus de ce groupe ont été euthanasiés avant la fin de l'étude. Des changements dégénératifs étaient survenus dans les reins, les muscles squelettiques et les testicules des rats traités aux deux plus fortes doses de spinosad. Les testicules de tous les rats mâles ayant reçu la plus forte dose de spinosad contenaient de nombreux spermatozoïdes immatures (hypospermatogenèse) en raison d'un arrêt de maturation apparent. Aucune lésion n'a été mise en évidence pour les autres doses (Yano *et al.*, 2002).

Dans l'étude de Mansour *et al.* (2008), un traitement à la posologie de 0,02, 9 ou 37,38 mg/kg/jour pendant 60 jours induisait également des lésions histologiques testiculaires. L'examen histologique des testicules exposés au spinosad a révélé des lésions de nécrose des cellules spermatogoniales, une congestion des vaisseaux sanguins et l'exfoliation des cellules nécrotiques dans la lumière séminifère. Les lésions histologiques présentaient une fréquence et une intensité dose-dépendantes mais aucune différence concernant le poids testiculaire n'a été mise en évidence entre les animaux traités et les animaux contrôle. En plus des lésions histologiques et de la potentielle altération de fertilité, un traitement de 60 doses répétées de spinosad a entraîné une diminution significative de l'activité mitotique dans les cellules de moelle osseuse de rats. A toutes les doses, le traitement a induit des aberrations chromosomiques de manière significativement plus fréquente. Au vu de ces résultats, on peut se demander quel impact a le traitement sur le génome des cellules germinales. De plus, le niveau circulant de testostérone était significativement plus faible après 45 jours de traitement à base de spinosad aux doses de 9,00 et 37,38 mg/kg/j en comparaison avec les animaux témoins (Mansour *et al.*, 2008).

La NOEL mise en évidence était proche de la plage de doses thérapeutiques recommandées pour les chiens (bien qu'il existe des différences dans les régimes posologiques, c'est-à-dire une dose unique chez les chiens une fois toutes les quatre semaines, une dose quotidienne chez les animaux de laboratoire). Une autre étude menée chez le chien a été rapportée dans le dossier EPARS du Comfortis®. Trois groupes de chiens de taille égale ont été définis : le premier n'était pas traité, le second était traité à la dose recommandée et le dernier au triple de la dose recommandée

à intervalles mensuels pendant environ 6 mois, couvrant la période d'environ 2 mois précédant l'accouplement jusqu'au sevrage. L'étude a révélé quelques pertes embryonnaires précoces chez les chiennes traitées, mais aucune conclusion définitive n'a pu être tirée en raison de la petite taille de l'échantillon (EMA, 2011b).

Concernant le spinosad, au 13/10/22, 5 808 évènements de pharmacovigilance ont été rapportés dans l'espèce canine et 129 d'entre eux concernent l'appareil reproducteur tel que (EMA, 2022) :

- 5 concernent les testicules : 1 cas de cryptorchidisme, 4 modifications de la taille des testicules.
- 3 concernent le tractus reproducteur mâle : 3 atteintes non définies du tractus reproducteur mâle.
- 5 concernent la prostate : 4 troubles non identifiés de la prostate, 1 hypertrophie de la prostate.
- 6 concernent le pénis : 3 troubles pénien non identifiés, 1 phimosis, 1 écoulement préputial, 1 hémorragie préputiale.
- 1 concerne le scrotum : 1 trouble du scrotum non identifié, 2 scrotites.
- Pour 31 d'entre eux, il est impossible de dire s'ils concernent des mâles ou des femelles : 31 cas d'infertilité.

En conclusion, dans toutes les études, le spinosad ne semble pas impacter négativement la fonction reproductrice mâle jusqu'à la dose de 10 mg/kg. Une seule étude menée chez le rat a mis en évidence des lésions histologiques, des aberrations chromosomiques et une altération mitotique dose-dépendante dès la dose de 0,02 mg/kg. Les données obtenues chez le chien peuvent difficilement être exploitées au vu de la taille des échantillons. La molécule n'est pas complètement proscrite chez les animaux reproducteurs mais des données manquent pour s'assurer de la sécurité de son emploi vis-à-vis des capacités reproductrices.

G. Les néonicotinoïdes

• Imidaclopride

L'imidaclopride (Tableau 61) est plus répandue dans les spécialités vétérinaires que le nitenpyram.

Seul le dossier EPARS de l'Advocate® est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

L'imidaclopride affecte le système reproducteur masculin (Sharma et al., 2020). Différentes études étudient son impact sur la fonction reproductrice mâle et sont regroupées dans le tableau suivant :

Tableau 7 - Etudes menées concernant l'emploi de l'imidaclopride et son impact sur la fonction reproductrice mâle

Source (Mikolić et Karačonji, 2018)	Animaux	Exposition	Conclusion
(EMA, 2009)	Rats mâles et femelles	100, 250 ou 700 mg/kg (56 mg/kg) d'aliments	Aucun effet sur les paramètres de reproduction sur plusieurs générations.
(Marris, 2012)	Rats mâles et femelles	40 ou 90 mg/kg	Fertilité et taille des portées inchangées.
(Bal et al., 2012)	Rats mâles en développement post-natal	0 ; 0,5 ; 2 ou 8 mg/kg pendant 90 jours (PO)	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Poids de l'épididyme et de la vésicule séminale ↓ Concentration de spermatozoïdes épидидymaires à 8 mg/kg ↑ Taux de spermatozoïdes anormaux à 8 mg/kg ↑ Apoptose et fragmentation de l'ADN séminal à 2 et 8 mg/kg ↓ Testostérone dans les trois groupes traités ↑ Cholestérol total sérique à 2 et 8 mg/kg ↑ Modification composition acide gras testiculaire dose-dépendante ↑ MDA ↓ GSH dans les testicules à 8 mg/kg
(Najafi et al., 2009)	Rats mâles adultes	112 et 225 mg/kg pendant 60 jours (PO)	<ul style="list-style-type: none"> Lésions histologiques sur les testicules Délétion en spermatozoïdes intraluminaux ↓ motilité des spermatozoïdes ↓ viabilité des spermatozoïdes ↓ vitesse des spermatozoïdes mobiles ↓ taux sériques de testostérone
(Lonare et al., 2016)	Rats mâles adultes	45 et 90 mg/kg pendant 28 jours (PO)	<ul style="list-style-type: none"> ↓ nombre de spermatozoïdes épидидymaires, motilité spermatique et nombre de spermatozoïdes vivants ↑ anomalies des spermatozoïdes (tête et queue) ↑ γ-GT (Gammaglutamyltranspeptidase), LDH-x, SDH (Sorbitol dehydrogenase) dans les testicules ↓ Testostérone dans le plasma et les testicules ↓ 3β-HSD, 17β-HSD (hydroxysteroid dehydrogenase) testiculaire ↑ OPL (ovine placental lactogen) ; ↓ GSH dans les testicules ↓ CAT, SOD à 90 mg/kg dans les testicules ↓ GPx et GST dans les testicules Altérations histopathologiques des testicules et de l'épididyme
(Hafez et al., 2016)	Rats mâles adultes	45, 90 ou 450 mg/kg pendant 15 jours (PO)	<ul style="list-style-type: none"> ↓ LH, FSH, T, E2 et prolactine dans les testicules ↓ nombre de spermatozoïdes à 90 mg/kg ↓ motilité et vitalité morphologie des spermatozoïdes affectée à 45 et 90 mg/kg ↓ spermatogenèse
(Lonare et al., 2016)	Hommes adultes	Exposition aux pesticides courants	<ul style="list-style-type: none"> ↓ nombre de spermatozoïdes ↓ motilité ↑ anomalies des spermatozoïdes

Concernant l'imidaclopride, 25 194 évènements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce de canine dont 107 cas concernent l'appareil reproducteur (EMA, 2022) :

- Pour 3 d'entre eux, ils concernent les testicules : 2 orchites, 1 changement de volume testiculaire.
- Pour 11 d'entre eux, ils concernent le pénis ou le scrotum : 2 écoulements préputiaux, 1 hémorragie préputiale, 5 troubles non identifiés du pénis, 4 troubles non identifiés du scrotum.
- Pour 5 d'entre eux, ils concernent la prostate : 1 prostatite, 4 troubles non identifiés.
- Pour l'un d'entre eux, il concerne le tractus reproducteur : 1 trouble non identifié.
- Pour 6 d'entre eux, il est impossible de définir si cela concerne un mâle ou une femelle : 6 cas de prurit génital.

En conclusion, bien que la fertilité et la taille des portées ne soient pas modifiées en saillie naturelle, une altération de la qualité spermatique, de l'aspect histologique des organes sexuels du fait d'un stress oxydatif et un déséquilibre hormonal ont été observés dans les autres études. L'altération de la fonction reproductrice ne suffit peut-être pas à réduire la fertilité des mâles, toutefois, une altération de ces performances peut être attendue chez les mâles reproducteurs.

- ***Nitenpyram***

Le **nitenpyram** (Tableau 62) est présent dans diverses spécialités à diffusion cutanée. Très peu de données sur la sécurité d'emploi de la molécule vis-à-vis de la fonction reproductrice mâle sont disponibles.

Le dossier EPARS de la spécialité Capstar® n'est pas disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Le nitenpyram n'a pas eu d'effet négatif sur les performances de reproduction chez le rat (Hovda et Hooser, 2002 ; Marrs, 2012)

L'effet potentiel du nitenpyram sur les performances de reproduction chez le chat et le chien a été étudié dans des études de reproduction sur une seule génération. Des doses orales correspondant soit à la dose recommandée, soit à trois fois la dose recommandée, ont été administrées quotidiennement (Marrs, 2012). Il n'y a pas eu d'effet indésirable sur les performances reproductives et il n'y a pas eu de preuve de toxicité parentale ou néonatale. Ces études ont donc montré qu'il était sans danger pour les chiens et les chats reproducteurs (Hovda et Hooser, 2002).

Au 22/09/22, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible pour le nitenpyram sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, le nitenpyram apparait sécuritaire chez les chiens reproducteurs.

H. Les avermectines

- ***Sélamectine***

La **sélamectine** (Tableau 63) est une molécule présente dans plusieurs spécialités destinées à l'espèce canine dans le contrôle des parasites.

Parmi les spécialités contenant de la sélamectine disposant d'une AMM pour le chien, des dossiers EPARS sont disponibles pour Chanhold®, Evicto® et Stronghold® (EMA, 2015a). Les études de reprotoxicité sont explicitées dans le dossier EPARS du Stronghold®.

Dans le dossier EPARS du Stronghold®, une étude sur les effets secondaires de la sélamectine sur la fertilité et la reproduction, menée chez des rats mâles et femelles, a été rapportée. Dans cette étude, la consommation alimentaire a diminué chez les mâles de la génération parent (groupe traité à 60 mg/kg/j) pendant la deuxième semaine de traitement et chez les femelles parent pendant la lactation. La consommation de nourriture a augmenté chez les mâles et les femelles des portées obtenues dans les groupes traités aux doses de 10 et 25 mg/kg/j. Le gain moyen global de poids corporel pendant la gestation chez les femelles parent recevant la dose élevée a été significativement réduit. La toxicité s'était traduite par des pertes vaginales sporadiques dans tous les groupes traités de la génération parent. Des diminutions significatives du poids moyen de la progéniture ont été notées pour la progéniture mâle et femelle du groupe traité à la plus forte dose uniquement. A cette dose, une réduction de la fertilité et de la taille des portées a été observée. Du fait d'effets foetotoxiques, une DSEO a été fixée à 10 mg/kg/j par voie orale (PO) (EMA, 2002).

Des études ont été menées pour examiner l'innocuité de la sélamectine pour les chats (Krautmann *et al.*, 2000) et les chiens (Novotny *et al.*, 2000) reproducteurs. Dans ces deux études, des mâles de fertilité prouvée ont reçu une solution saline ou de la sélamectine par voie topique à la base du cou à 3 fois (≥ 18 mg/kg) la dose unitaire recommandée tous les 14 jours jusqu'à ce que chaque mâle se soit accouplé avec deux femelles en œstrus (16 ou 17 traitements/animal) (Novotny *et al.*, 2000 ; Krautmann *et al.*, 2000)

Dans l'étude de reprotoxicité menée chez le chat reproducteur, les chats n'ont présenté aucune anomalie aux examens cliniques à tout moment de l'étude. Aucune différence n'a été remarquée concernant le poids corporel et le comportement de libido entre les différents groupes de traitement. Une majorité des femelles avec lesquelles les mâles ont été accouplés, ont été gestantes après le premier œstrus. Parmi celles accouplées aux mâles traités avec le solvant, l'une d'entre elles a nécessité deux œstrus et une autre, un troisième. Parmi celles accouplées aux mâles traités avec de la sélamectine, l'une d'entre elles a nécessité deux œstrus pour être gestante. Le taux de conception était de 100% pour les mâles des deux groupes. Ainsi, les performances de reproduction (taux de conception, taille de portée, viabilité des portées, présence de malformations congénitales, facteurs maternels) étaient équivalentes entre les chats traités à la sélamectine et les chats traités avec le solvant (Krautmann *et al.*, 2000).

Dans l'étude de reprotoxicité menée chez le chien reproducteur, le comportement reproducteur et la qualité du sperme ont été évalués dans les deux groupes traités. Dans cette étude non plus, aucun signe de toxicité systémique n'a été mis en évidence chez les sujets. Il n'y avait pas non plus de différences entre les groupes de traitement dans les mesures de qualité et de quantité spermatique ou encore dans les performances de reproduction (le taux de conception, la taille des portées, la viabilité des portées, l'indice de mise bas et la proportion d'anomalies congénitales). Seul le pH spermatique était significativement plus faible chez les chiens traités avec de la sélamectine (moyenne = 6,4) en comparaison avec les chiens traités avec une solution saline (moyenne = 6,6). Cependant, le pH moyen du sperme se situait dans les valeurs de référence connues (6,3 à 6,7) pour les chiens des deux groupes de traitement. Les chiens mâles ont maintenu un comportement, une libido et un poids corporel normaux pendant l'étude (Novotny *et al.*, 2000).

Ainsi, aucun effet indésirable sur la santé, la libido ou toute autre variable reproductive n'a été observé chez les mâles des deux espèces.

Concernant la sélamectine, au 08/10/22, 4 813 évènements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine. Parmi ces évènements, 27 concernent l'appareil reproducteur mais seulement 6 peuvent concerner les mâles (EMA, 2022) :

- 1 touche le tractus reproducteur : 1 trouble non identifié.
- 1 touche la prostate : 1 trouble non identifié.
- 1 touche le pénis ou le scrotum : 1 scrotite.
- 4 cas dont il est impossible de préciser s'ils concernent un mâle ou une femelle : 2 cas de prurit génital, 2 cas d'infertilité.

En conclusion, les résultats des études d'innocuité chez les animaux reproducteurs ont démontré que la sélamectine était sans danger pour les chiens reproducteurs.

1. Les milbémycines

• *Milbémycine oxime*

La **Milbémycine oxime** (Tableau 64) est présente dans peu de spécialités à destination de l'espèce canine. Peu de données concernant la sécurité d'emploi de la milbémycine oxime vis-à-vis de la reproduction chez le mâle et a fortiori chez le chien mâle sont disponibles. Seulement un article concernant la sécurité d'emploi de la milbémycine oxime vis-à-vis de la reproduction chez le mâle a été recensé.

Deux dossiers EPARS de spécialités contenant de la milbémycine oxime et étant à destination de l'espèce canine, sont disponibles sur le site de l'EMA : celui du Credelio Plus® et celui du Nexgard Spectra® (EMA, 2015a).

Dans le dossier EPARS du NexgardSpectra®, le demandeur a rapporté une étude qui n'a démontré aucun effet sur les paramètres de reproduction chez les chiens et les chiennes traités quotidiennement à la posologie de 1,5 mg/kg/j de milbémycine oxime pendant toute la durée de l'accouplement (mâles et femelles) et jusqu'à une semaine avant la mise bas (femelles) (EMA, 2014b).

Chez le chien, l'impact de la milbémycine oxime sur les performances reproductrices a également été évalué dans une étude rapportée par Vercruysse et Rew (2022). Dans cette étude, des beagles mâles et femelles, âgés de plus de 2 ans et de fertilité prouvée car ayant eu au moins deux portées sans malformations, ont reçu quotidiennement trois comprimés de milbémycine adaptés à leur poids ou un placebo avant et pendant l'accouplement. Ainsi, les animaux ont reçu quotidiennement une triple dose de milbémycine oxime. La durée du traitement chez les mâles excédait 18 semaines. Des analyses de la qualité de la semence ont été réalisées avant le début du traitement, puis 2 et 3 mois après l'instauration de celui-ci et enfin 1 mois après. La milbémycine oxime n'interférait pas avec la qualité de la semence (la couleur, le volume, le pH, la quantité de sperme mais aussi la motilité, la vitesse de progression et la morphologie des spermatozoïdes) même lorsqu'elle était administrée à un triple surdosage et quotidiennement au lieu de mensuellement (Vercruysse et Rew, 2002).

Concernant la milbémycine oxime, au 13/10/22, 12 098 évènements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine et 92 d'entre eux concernent l'appareil reproducteur tel qu'ils concernent (EMA, 2022) :

- Pour 5 d'entre eux, les testicules et l'épididyme : 1 cas de cryptorchidisme, 2 orchites, 2 changements de volume testiculaire.
- Pour 8 d'entre eux il est impossible de préciser si cela concerne des mâles ou des femelles : 1 cas d'infertilité, 7 cas de prurit génital.
- Pour 3 d'entre eux, le tractus reproducteur mâle : 3 troubles non identifiés.
- Pour 7 d'entre eux, la prostate : 6 hypertrophies de la prostate, 1 trouble non identifié, 1 prostatite.
- Pour 11 d'entre eux, le pénis ou le scrotum : 1 balanoposthite, 2 troubles pénien non identifiés, 4 écoulements préputiaux, 1 hémorragie préputiale, 1 œdème préputial, 1 trouble scrotal non identifié, 2 scrotites.

En conclusion, la milbémycine oxime apparaît sûre chez les mâles reproducteurs.

- ***Moxidectine***

La **moxidectine** (Tableau 65) s'est avérée efficace dans la prévention de la dirofilariose chez le chien et est formulée sous forme de comprimé ou de spot-on à usage mensuel ou sous forme d'injectable à libération prolongée. La toxicité de la moxidectine sur la fonction reproductrice mâle a été testée dans plusieurs espèces.

Une revue systématique de la littérature a rapporté plusieurs études menées chez les animaux afin d'étudier l'innocuité de la moxidectine vis-à-vis des performances reproductrices mâles (Vercruysse et Rew, 2002).

Dans les espèces autres que l'espèce canine, un traitement en pour-on à base de moxidectine n'a pas induit d'effets néfastes sur les performances reproductrices de taureaux, et enfin, le traitement à la dose 1,2 mg/kg de moxidectine des étalons trois fois par jour à 7 jours d'intervalle n'a induit aucune différence concernant la qualité du sperme ou encore l'analyse histologique des tissus testiculaires (Vercruysse et Rew, 2002).

Chez le chien, l'impact de la molécule sur la qualité spermatique a été évalué. Dans l'étude de Krautmann et al. (2019), 16 chiens mâles matures ont été divisés en deux groupes de traitement, l'un servant de contrôle et l'autre recevant 1,5 mg/kg de moxidectine soit trois fois la dose recommandée de la spécialité testée. Le traitement a été administré le jour 1 et l'étude se terminait au jour 92. Des examens physiques ont été effectués avant l'administration, au jour 36 et à la fin de la phase d'étude. La qualité du sperme a été évaluée antérieurement à l'étude puis tous les 14 jours de traitement du jour 8 au jour 92 de l'étude. Au cours de l'étude, il n'y avait pas de différence significative entre les animaux du groupe traité à la moxidectine et ceux du groupe témoin lorsque le volume total d'éjaculat a été analysé. Lorsque seule la fraction riche en spermatozoïdes a été prise en compte, l'analyse statistique a indiqué que les animaux du groupe traité à la moxidectine avaient une fraction riche en spermatozoïdes plus importante que le groupe témoin. Cependant, cette découverte pourrait faire suite aux procédures réalisées pour la séparation physique des fractions. Le pourcentage de spermatozoïdes ayant une anomalie de la pièce médiane anormale ou ayant des gouttelettes proximales était significativement plus faible dans le groupe traité à la

moxidectine par rapport aux témoins. Ainsi, on peut conclure, qu'il n'y avait pas de différence cliniquement significative entre les groupes dans les divers paramètres de la qualité du sperme (Krautmann *et al.*, 2019).

Dans une autre étude, après une administration par voie orale sous forme de comprimés à la dose de 9 µg/kg/j, les paramètres de reproduction des mâles n'étaient pas affectés (Vercruysse et Rew, 2002).

De même, une dose injectable unique de 0,51 mg/kg administrée à des mâles avant l'accouplement a été sans effet indésirable sur leurs capacités de reproduction (Vercruysse et Rew, 2002).

Concernant la moxidectine, au 13/10/22, 18 413 événements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine et 59 d'entre eux concernent l'appareil reproducteur tel qu'ils concernent (EMA, 2022) :

- Pour l'un d'entre eux, les testicules et l'épididyme : 1 orchite.
- Pour 7 d'entre eux, le pénis ou le scrotum : 2 troubles non identifiés du pénis, 2 écoulements préputiaux, 1 hémorragie préputiale, 1 œdème préputial, 1 trouble non identifié du scrotum, 1 scrotite.
- Pour 6 d'entre eux, la prostate : 1 prostatite, 1 hypertrophie de la prostate, 4 troubles non identifiés de la prostate.
- Pour 4 d'entre eux, il est impossible de dire s'ils concernent une femelle ou un mâle : 4 cas de prurit génital, 1 infertilité.

En conclusion, la moxidectine apparaît sécuritaire chez les mâles reproducteurs.

J. Les molécules agissant sur le cycle de l'insecte

Il existe peu de preuves de toxicité spécifique pour la reproduction chez les mammifères avec les analogues de l'hormone juvénile, à l'exception de l'hydroprène, qui a un effet sur la fertilité mâle chez le rat et qui engendre des effets dégénératifs sur les tubules séminifères (Marrs, 2012)

• S-Méthoprène

Très peu de données sont disponibles concernant l'altération de la reproduction par le **S-méthoprène** (Tableau 66) dans des espèces autres que des insectes.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant du S-Méthoprène et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Dans une étude menée par Padmanabhan et al. (2016), l'impact du S-méthoprène sur la spermatogenèse d'un crabe d'eau douce a été évalué. Chaque mois, dix crabes non traités étaient maintenus comme témoins et dix autres étaient inclus dans le groupe des crabes expérimentaux. Du S-méthoprène a été injecté dans la cavité corporelle les jours 1, 8, 15 et 22 et les animaux étaient sacrifiés au jour 30. Lors de la phase active testiculaire, des modifications histologiques étaient visibles : limites lobulaires indistinctes, changements dégénératifs dans les cellules germinales avec des noyaux élargis et vacuolisés, spermatocytes primaires et secondaires réduits en taille et pycnotiques. Pendant la phase inactive, le traitement au méthoprène a accéléré la désintégration et la dégénérescence des cellules germinales qui apparaissent davantage vacuolisées. De ce fait, le

poids testiculaire et le diamètre acineux étaient drastiquement réduits. L'activité spermatogène annuelle est normalement ravivée en mars-avril lors de la phase de relance. Pendant la phase de relance, le traitement a réduit le poids testiculaire relatif et le diamètre moyen des acini. Les cellules germinales, en plus faible nombre, étaient dégénérées et les acini étaient rétrécis et vacuolisés alors que la lame basale était détruite. Des spermatides de taille réduite, présentant une pycnose nucléaire et des signes de dégénérescence ont été fréquemment rencontrés dans la lumière de certains acini. Les spermatozoïdes intraluminaux, dégénérés et pycnotiques, étaient en concentration plus faible et s'agglutinaient. L'administration de méthoprène a induit un degré considérable de changements dans la morphologie et l'histologie des testicules impliquant une suppression partielle ou totale de la spermatogenèse pendant la phase active, une accélération de la dégénérescence lors de la phase inactive et un retard de reprise lors de la phase de relance (Padmanabhan *et al.*, 2016).

Concernant le S-Méthoprène, au 23/09/22, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible (EMA, 2022).

En conclusion, peu de donnée vis-à-vis de la sécurité d'emploi du S-méthoprène pour les mâles reproducteurs et leurs performances reproductrices sont disponibles. Les seules données disponibles concernent des crustacées et témoignent de l'existence d'altérations histologiques testiculaires suite au traitement.

- **Pyriproxifène**

L'innocuité du **pyriproxifène** (Tableau 67) pour les femelles reproductrices a été évaluée chez la souris.

Le seul dossier EPARS disponible est celui de la spécialité Vectra 3D® (EMA, 2015a).

Dans le dossier EPARS du Vectra 3D®, une étude de reprotoxicité sur deux générations de rats a été citée et aucun changement, lié au traitement à base de pyriproxifène, concernant les paramètres de reproduction n'a été observé (EMA, 2013c).

Dans une étude de Shadid *et al.* (2019), des souris mâles ont reçu du pyriproxifène à la posologie de 0, 20, 40, 100, 200, 320, 600 ou 1 200 mg/kg par voie orale pendant 28 jours. Aucun signe de toxicité ou mortalité n'a été enregistré au cours de la période expérimentale. Le traitement au pyriproxifène a entraîné une réduction significative du poids corporel et des testicules chez la souris. Des lésions dégénératives étaient visibles dans la tunique albuginée pour des doses supérieures à 200 mg/kg. Le diamètre des tubes séminifères était réduit dès la dose de 320 mg/kg. Les tubes séminifères apparaissaient également vacuolisés. Le nombre de cellules de Leydig (à 1 200 mg/kg), de spermatides et de spermatozoïdes était réduit chez les animaux exposés aux doses les plus élevées. Ces lésions bien que non significatives aux faibles doses présentaient une intensité dose-dépendante. Ces résultats ont révélé que le pyriproxifène entraînait une réduction du gain de poids corporel ainsi que des dommages tissulaires testiculaires chez la souris et pouvait donc potentiellement interférer avec la spermatogenèse (Shahid *et al.*, 2019).

Concernant le pyriproxifène, au 13/10/22, 3 018 événements de pharmacovigilance ont été rapportés dans l'espèce canine et 10 touchent l'appareil reproducteur (EMA, 2022) :

- Pour 2 d'entre eux, il est impossible de dire s'ils concernent des mâles ou des femelles : 2 cas de prurit génital.

En conclusion, des altérations histologiques des organes sexuels ont été observées après un traitement à forte dose de pyriproxifène chez des rats. A dose plus faible, aucune toxicité reproductive n'a été observée. Ces données, bien que rares, ne sont pas en faveur d'une atteinte de la fonction reproductrice lors du traitement des mâles reproducteurs.

- **Lufénuron**

La sécurité d'emploi du **lufénuron** (Tableau 68) chez les mâles reproducteurs a été évaluée chez le rat.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant du lufénuron et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Une étude a été menée par Chen et al. (2020) pour évaluer la toxicité du lufénuron vis-à-vis de la reproduction ainsi que sur la croissance et le développement de la progéniture de rats. Dans cette étude, des rats ont été divisés en groupes de 60 individus (30 mâles et 30 femelles) : un groupe témoin et des groupes d'animaux traités avec du lufénuron à différentes doses (5, 20 ou 80 mg/kg/j). Le traitement a commencé 8 semaines avant l'accouplement. La dose de 5 mg/kg restait sans effet reproductif dans cette étude sur deux générations sauf une réduction du taux de survie de la progéniture. À partir du 14^e jour, les rates et les rats mâles des groupes traités avec une dose moyenne ou élevée avaient un poids corporel inférieur à celui du groupe témoin mâle et du groupe à faible dose. Le niveau de lufénuron sans effet indésirable observé était de 5,09 mg/kg/j pour les mâles (Chen *et al.*, 2020).

Au 23/09/22, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible concernant le lufénuron (EMA, 2022).

En conclusion, les données sont rares mais l'étude disponible chez le rat ne fait pas état de reprotoxicité pour une dose inférieure à 5,09 mg/kg/j chez le mâle.

Quatrième partie : Les effets délétères des anti-infectieux lors de la gestation

Un traitement pharmacologique durant la gestation dans n'importe quelle espèce est susceptible d'affecter négativement le développement fœtal. De ce fait, il doit être évité quand il n'est pas absolument nécessaire. Le traitement doit ainsi respecter deux critères : être le plus bénéfique possible pour la mère et présenter le moins de risques pour le chiot. Le risque pour le fœtus est dû à la capacité de la molécule à atteindre la circulation fœtale et à avoir des effets toxiques sur le fœtus.

1. Les mécanismes de la toxicité au cours de la gestation

Le développement fœtal des mammifères se déroule en trois phases principales :

- La formation du blastocyte : Cette étape est dépendante de la division cellulaire et de l'apport sanguin jusqu'aux cellules.
- L'organogenèse : La fenêtre de temps où le traitement est effectué par rapport au développement fœtal est crucial pour déterminer le type et l'importance des dommages engendrés.
- L'histogenèse et la maturation de la fonction : Le développement du fœtus dépend d'un apport adéquat en nutriments et est aussi régulé par diverses hormones (Jamkhande et al., 2014).

L'embryotoxicité/la foetotoxicité caractérise la survenue d'effets nuisibles irréversibles et plus ou moins sévères sur l'embryon/le fœtus sans effet malformatif lors de l'exposition *in utero* à l'agent. Par exemple, un ralentissement de la croissance fœtale et un défaut de maturation histologique témoignent d'un effet foetotoxique.

On compte également des effets néonataux qui se produisent à la naissance, le plus souvent lorsque l'exposition a lieu en fin de gestation, ou encore les effets à distance qui sont des effets délétères diagnostiqués à distance de la naissance (troubles cognitifs, sur la seconde génération...).

On définit par tératogénicité, la capacité qu'ont certaines substances ou maladies à induire des malformations ou malfunctions chez le fœtus lorsque la mère y est exposée au cours de sa grossesse.

« La susceptibilité à la tératogenèse dépend du génotype du conceptus et de la façon dont il interagit avec l'environnement », ce qui explique que les différentes espèces animales répondent différemment à un agent toxique pour le développement. « La susceptibilité à un agent tératogène varie avec le stade de développement au moment duquel l'exposition se produit. La période de sensibilité maximale à un agent tératogène correspondant à la période critique de l'organogenèse ». Lors de mise en contact avec des toxiques tératogènes, en dehors de la période critique pour la tératogénicité, l'embryon continuera à se développer normalement ou avortera spontanément. Il convient de noter qu'après la fin de l'organogenèse, le fœtus devient moins sensible aux molécules tératogènes. « Les agents tératogènes agissent par des mécanismes spécifiques sur les cellules et les tissus en développement pour initier une embryogenèse anormale (pathogenèse). Ce développement anormal peut se traduire par la mort, la malformation, le retard

de croissance et/ou le trouble fonctionnel ». La tératogénicité d'un agent dépend de sa nature, de la fenêtre temporelle d'utilisation au cours de la gestation, de la dose et de la voie d'exposition. Les effets tératogènes sont le plus souvent dose-dépendants bien qu'ils nécessitent une dose seuil. Le point le plus important est qu'à une dose donnée, des effets néfastes peuvent être observés chez l'embryon en l'absence d'effets induits chez la mère (Pichler, 2007).

Plusieurs catégories sont évoquées pour classer les modes d'action des toxiques pour le développement en fonction de la nature de l'effet notamment au cours du premier trimestre où de nombreuses variations morphologiques et histologiques des enveloppes fœtales sont observées (Adibi *et al.*, 2021) :

- **Catégorie 1 (Effets directs sur le fœtus)** : Cette catégorie concerne les molécules qui passent directement à travers le placenta (de manière passive, via des transferts actifs ou via la transformation d'un composé parent en son métabolite toxique) pour affecter le fœtus. Les effets surviennent de l'exposition du fœtus à la molécule.

Cette catégorie comprend par exemple la thalidomide, molécule tératogène ayant fait scandale dans les années 60 du fait de la recrudescence de cas de phocomélie suite au traitement des nausées du premier trimestre chez la femme enceinte grâce à cette molécule. Certains tératogènes peuvent initialement pénétrer dans l'organisme sous une forme non toxique, puis, dès leur entrée dans la cellule, les molécules peuvent être transformées en intermédiaires réactifs ou puissants qui provoquent des effets tératogènes par différents systèmes enzymatiques, tel que le cytochrome P450 (van Gelder *et al.*, 2010). Le mécanisme d'action tératogène de la thalidomide n'est pas complètement connu mais par ce type de réactions, la thalidomide permet la production de réactifs oxydants au niveau maternel et au niveau placentaire/fœtal. Or, le stress oxydatif provoque une oxydation irréversible de l'ADN, des protéines et des lipides entraînant l'inactivité d'une multitude d'enzymes et la modification de l'expression des gènes en interférant avec l'activité des facteurs de transcription. Le stress oxydatif peut donc être à l'origine d'effets tératogènes dans le fœtus (van Gelder *et al.*, 2010).

- **Catégorie 2 (Médiation moléculaire placentaire)** : La deuxième catégorie concerne les tératogènes qui peuvent exercer des effets sur le fœtus même en l'absence de transfert direct du tératogène par le placenta en agissant sur la couche externe du placenta et en affectant les gènes du trophoblaste et l'expression protéique, engendrant de ce fait, une modification des produits sécrétés et de leur disponibilité pour l'embryon. Les effets indirects pourraient inclure des perturbations dans le calendrier de développement, la disponibilité ou la dose d'hormones clés, de facteurs de croissance ou encore de morphogènes. Ces perturbations pourraient impliquer des effets néfastes sur la structure des organes, la fonction des organes ou sur la programmation des fonctions futures des organes.

La liaison de l'HCG, produite par le placenta, sur des récepteurs exprimés par les cellules de la gonade fœtale mâle naissante chez le rat, initie la production de testostérone par les cellules de Leydig (Huhtaniemi *et al.*, 1977 ; Teerds et Huhtaniemi, 2015). Un taux de HCG plus élevé était associé à une féminisation des organes génitaux ainsi qu'une diminution de la distance ano-génitale (Adibi *et al.*, 2015). Cette catégorie concerne par exemple, les molécules ou expositions citées en partie dans cet article, qui peuvent faire varier le taux de cette hormone (Adibi *et al.*, 2020). L'exposition à ce type de molécules peut donc modifier l'expression des voies de développement HCG-dépendantes et induire des effets tératogènes.

- **Catégorie 3 (Tératogénicité pré-placentaire)** : « Cette troisième catégorie comprend les tératogènes qui étaient présents avant la formation du sac gestationnel ou du placenta ». La molécule serait en contact direct avec les cellules cibles ou souches aux premiers stades de

la formation de l'embryon du fait d'une exposition chronique et d'une accumulation préalable de la molécule. C'est le mode d'action suspecté de l'action tératogène de la cotinine. Cette tératogénicité peut donc se faire sans transfert placentaire. D'autres agents tératogènes peuvent perturber la formation du système vasculaire placentaire et/ou fœtal, entraînant des effets tératogènes. Tous les tératogènes qui altèrent le flux sanguin et l'apport d'autres substances nécessaires à l'embryogenèse (hyperperfusion, hypoperfusion, hypoxie, obstruction et insuffisance placentaire) sont dans cette catégorie. Des exemples sont la carence en acide folique, élément essentiel de la méthylation de l'ADN ainsi que de la synthèse de purine et de pyrimidine, ou encore l'exposition aux pseudo-antagonistes du folate qui supprime un composé essentiel à l'embryogenèse. Cet antagonisme peut revêtir différents modes d'action comme une diminution de son absorption (phénobarbital, carbamazépine), une inhibition des enzymes responsables de sa conversion après absorption (triméthoprime, méthotrexate), une perturbation de son cycle de méthylation (cyclosporine) ou encore une augmentation de sa dégradation. Par leurs actions, les molécules influençant le métabolisme du folate, provoquent des effets embryotoxiques par diminution de la division cellulaire et des effets tératogènes par modification du patron de méthylation de l'ADN et donc de l'expression des gènes du développement (van Gelder *et al.*, 2010).

On peut faire rentrer dans cette catégorie tout ce qui nuit à l'implantation comme les altérations des organes récepteurs par la fibrose ou l'inflammation. Par ce mécanisme, les endométrites chroniques sont connues pour être des facteurs d'infertilité (Khrouf et Hamdoun, 2017).

- **Catégorie 4 (Médiation en plusieurs étapes) :** « Elle comprend des tératogènes qui sont soupçonnés de provoquer une cascade d'effets qui incluent, mais ne sont pas spécifiques au placenta ». L'inflammation placentaire appartient à cette catégorie.

Un exemple d'agent tératogène susceptible de produire des effets par médiation en plusieurs étapes est l'infection au cytomégalovirus, un agent viral qui produit une réponse immunitaire systémique et placentaire nocive pour le fœtus.

2. Comparaison entre les espèces

Tableau 8 - Comparaison des données reproductives vis-à-vis de la gestation en fonction des espèces (Amann, 1982 ; Telford et al., 1990 ; Furukawa et al., 2014)

Données mesurées*	Souris	Rat	Lapin	Chien	Singe (Rhesus)	Homme
Durée de gestation	19 j	21 j	31 j	60 j	165 j*	260 j
Période d'organogénèse	10 – 12,5 j	6 – 15 j		14 ^e – 30 ^e jour		3 ^e – 8 ^e semaine
Passage du contrôle maternel au contrôle fœtal	Stade 2 cellules		Stade 16 cellules			Etape 4 à 8 cellules
Type de placentation	Hémotri-chorial et discoïde	Hémotri-chorial et discoïde	Hémodi-chorial et bidiscoïde	Endothélio-chorial et zonaire		Hémo-chorial
Taille d'une portée	8 - 10	10 – 12	7 – 9	4 – 10	1*	1

Les informations concernant le passage placentaire des molécules sont principalement obtenues sur des rongeurs et des lapins. Malheureusement, il n'existe pas un seul placenta qui puisse servir de modèle pour les autres de manière satisfaisante du fait de différences histologiques présentes selon l'espèce. Le type de placentation, du fait de la différence du nombre de couches cellulaires, peut affecter le transfert moléculaire jusqu'au fœtus bien que ce ne soit pas l'unique mécanisme en jeu. La chienne dispose d'un placenta zonaire de type histologique endothéliochorial c'est-à-dire que l'épithélium utérin est érodé par le syncytiotrophoblaste qui se retrouve directement en contact avec les cellules endothéliales des capillaires sanguins maternels. Les moutons, quant à eux, disposent d'un placenta de type syndesmochorial qui contient cinq couches séparant les deux flux sanguins. Celui des humains, des primates, des rongeurs et des lagomorphes sont de type hémochorial et contient deux à trois couches séparatrices entre le flux sanguin maternel et fœtal selon les espèces (Furukawa et al., 2014).

Les différences histologiques ne sont pas les seules présentes. L'activité enzymatique fœtale et placentaire varie selon les espèces. En effet, on peut considérer des différences d'activités enzymatiques en fonction de la présence ou de l'absence d'un type d'enzyme, leur nombre, leurs caractéristiques électrophorétiques et immunologiques ou encore de leur sensibilité à certains inhibiteurs, leur thermostabilité...

3. Particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques au cours de la gestation

La capacité d'une molécule à traverser le placenta peut être estimée selon des propriétés physicochimiques comme la solubilité, le poids moléculaire, le degré d'ionisation, le degré de liaison aux protéines de transport, la dose ainsi que le mode et la durée d'administration chez la mère. Elle dépend également des capacités détoxifiantes du placenta (N-acétyltransférases, glutathion transférases, cytochrome P450, enzymes sulfatantes) pouvant transformer les molécules en leur forme active ou inactive. Chez la femme, ces capacités détoxifiantes sont variables selon le stade de la gestation. En médecine des carnivores domestiques, les données concernant les transporteurs transplacentaires et les systèmes enzymatiques placentaires sont manquantes (Mathews, 2005).

« Les molécules lipophiles diffusent passivement jusqu'au fœtus selon un gradient de concentration. [...] Les molécules polaires, ionisées, liées aux protéines plasmatiques ou solubles sont moins susceptibles de traverser la barrière placentaire ». Le débit sanguin placentaire détermine la quantité de molécules pénétrant le placenta. Au cours de la gestation, l'épaisseur du placenta diminue favorisant la diffusion passive au travers de ce dernier. Les molécules de moins de 600 Da sont susceptibles de traverser la barrière placentaire. La fraction libre des molécules qui se lient aux protéines plasmatiques atteint un état d'équilibre entre la concentration fœtale et la concentration maternelle par saturation des récepteurs fœtaux (Mathews, 2005)

Lors de la gestation, de nombreuses modifications physiologiques sont observées et sont responsables d'une modification des capacités pharmacocinétiques. On note notamment :

- Une motilité gastro-intestinale diminuée, des reflux œsophagiens et des vomissements pouvant altérer l'absorption médicamenteuse par voie orale.
- Un débit sanguin cutané augmenté ce qui peut augmenter l'absorption transdermique.
- Une augmentation du taux d'eau dans le corps (liquide amniotique, tissus maternels...) résultant en une augmentation du volume de distribution.
- Une augmentation du taux de graisse dans le corps à l'origine d'une augmentation du volume de distribution pour les substances lipidiques, diminuant de ce fait leur concentration dans le plasma.
- Une réduction du taux d'albumine sérique résultant en une diminution de la capacité de liaison avec les molécules ayant un fort pouvoir de fixation aux protéines sériques. Chez la chienne, en revanche, le taux d'albumine sérique pourrait diminuer jusqu'à des valeurs faibles de l'intervalle de référence mais cette diminution serait secondaire à sa dilution suite à l'augmentation du volume plasmatique et non à une réduction de sa production. De ce fait, la disponibilité des molécules se liant aux protéines plasmatiques ne serait pas modifiée.
- Une altération de l'activité enzymatique hépatique.
- Une augmentation progressive de l'activité rénale et donc une augmentation de l'élimination des molécules et métabolites solubles.

La fréquence d'apparition de ces modifications et leur applicabilité dans l'espèce canine restent inconnues (Rebuelto et Loza, 2010 ; Mathews et Sinclair, 2018).

4. Les antibiotiques

A. Les pénicillines et céphalosporines

- **Ampicilline**

L'**ampicilline** (Tableau 11) est peu répandue dans les spécialités vétérinaires destinées à l'espèce canine. Sa sécurité d'emploi au cours de la gestation a été étudiée chez des rongeurs et chez la femme.

Aucun dossier EPARS n'est disponible en libre accès sur le site de l'EMA pour cette molécule (EMA, 2015a).

L'impact d'un traitement à base d'ampicilline sur l'organogenèse a été étudié chez le rat. Dans l'étude de Nathanson et al. (2000), plusieurs types d'expériences ont été réalisés : des études *in vitro* où le métanéphros, prélevé sur des fœtus de 14 jours, a été cultivé avec différentes concentrations d'antibiotiques allant de 10 à 1000 µg/ml pendant six jours ; des études *in vivo* où des rates gestantes au 11^e jour de gestation ont été traitées à la posologie de 100 mg/kg pendant 5 jours. L'ampicilline semblait interférer avec le développement rénal *in vitro*. Des zones périphériques du rein sans structures tubulaires ou glomérulaires ont été mises en évidence. Une faible mais toutefois présente réduction du nombre de néphrons a été observée dès la concentration de 10 µg/ml mais à la plus forte dose, cette valeur était réduite d'un tiers en moyenne. Pour les études *in vivo*, le nombre de néphrons était réduit chez la progéniture des mères traitées à l'ampicilline par rapport au groupe contrôle. En doublant la dose d'ampicilline, l'oligonéphronie n'affectait plus seulement 25% des nouveau-nés mais la totalité d'entre eux. Les résultats ont suggéré une relation dose-dépendante avec la sévérité et la fréquence du déficit en néphrons. À partir d'études *in vivo*, les reins des rats nouveau-nés et des rats de 14 jours présentaient des segments tubulaires élargis avec notamment une dilatation de la lumière des tubules collecteurs et proximaux. Dans ces zones, contrairement au reste du mésenchyme, une augmentation du taux d'apoptose a été mise en évidence par rapport aux animaux témoins. Une oligonéphronie et une dilatation tubulaire était donc mise en évidence lors de traitement à base d'ampicilline à très forte dose chez le rat (Nathanson *et al.*, 2000).

Chez la femme, plusieurs études ont été menées pour déterminer la capacité de l'ampicilline à atteindre le fœtus.

Dans l'étude de Macaulay et al. (1996), après administration intraveineuse d'ampicilline à des posologies allant de 250 à 500 mg à 103 patientes pendant leur grossesse entre la 15^e semaine et le terme, des concentrations bactéricides (5 mg/L) d'ampicilline étaient atteintes en 1 h dans le cordon ombilical. En 2 à 3 h, la concentration maternelle sanguine en ampicilline était équivalente à celle du fœtus lors de l'administration de respectivement 250 ou 500 mg. La concentration détectée dans le cordon ombilical était alors supérieure à 5 mg/L pendant plus de 4 h. L'ampicilline atteignait une concentration détectable dans le liquide amniotique en 1 h 30 et continuait d'augmenter par la suite pendant 5 h. Quatre heures après l'administration intra-veineuse, la concentration sanguine évaluée chez les femmes enceintes était supérieure à celles des femmes témoins ce qui suggérait une capacité de stockage de l'ampicilline dans le liquide amniotique (Macaulay et al., 1966).

Fisher et Smith (1967) ont étudié le transfert transplacentaire de l'ampicilline après administration intra-musculaire. La concentration dans la circulation fœtale et dans la circulation

maternelle était significativement supérieure lors d'administration du traitement par voie intramusculaire plutôt que par voie orale chez la mère. L'explication principale des auteurs reposait sur la diminution de l'absorption orale lors de la gestation (Fisher et Smith, 1967). Ainsi, l'ampicilline subirait un transfert complet et rapide à travers la barrière placentaire ce qui lui permettrait d'atteindre une concentration efficace chez le fœtus.

Une accumulation de l'ampicilline dans le liquide amniotique après une administration par voie orale à des doses supérieures à celles de la circulation maternelle et fœtale a été détectée par amniocentèse. L'hypothèse principale émise par les auteurs serait que l'accumulation dans le liquide amniotique faisait suite à l'élimination rénale par le fœtus (Blecher et al., 1966 ; Fisher et Smith, 1967). Ainsi, l'ampicilline s'accumulerait dans le liquide amniotique.

Des études rétrospectives ont été réalisées afin d'étudier le caractère tératogène de la molécule chez la femme. Suite à l'étude conduite par Rothman et al. (1979), une association causale entre la présence d'une malformation congénitale cardiaque, la transposition des gros vaisseaux ou discordance ventriculo-artérielle, et l'administration d'ampicilline dans le premier tiers de grossesse chez la femme a été suspectée. Toutefois, au vu de l'étude et des biais existants, il est difficile de conclure si l'augmentation de la fréquence de survenue de cette malformation était due au traitement entrepris ou à l'agent pathogène initialement traité (Rothman *et al.*, 1979).

Dans l'étude prospective randomisée de Nadisauskiene et al. (1996), les auteurs ont cherché à savoir si l'utilisation d'un traitement oral à base d'ampicilline par rapport à un placebo chez les femmes présentant un travail prématuré retardait l'accouchement et améliorait l'issue de la grossesse. Cent dix patientes ont donc reçu par voie orale 1 g d'ampicilline ou un placebo toutes les 8 h pendant 7 jours. L'usage gestationnel et le poids moyen à la naissance variaient entre les deux groupes. Après ajustement sur l'âge gestationnel et le poids de naissance, l'odds ratio était de 3,9 (IC 95 % 1,6-9,4). De plus, les infections néonatales, les retards de croissance intra-utérins, la chorioamnionite histologique et l'endométrite-myéométrite puerpérale étaient significativement moins fréquents chez les femmes traitées par l'ampicilline que par le placebo. Les auteurs ont conclu que le traitement à base d'ampicilline prolongeait la gestation avec en conséquence, une augmentation du poids de naissance, une réduction de la prévalence de la chorioamnionite histologique et de la morbidité infectieuse néonatale et puerpérale (Nadisauskiene *et al.*, 1996).

Enfin, dans l'étude de Czeizel et al. (2001), l'analyse par appariement de femmes dont respectivement la progéniture présentait ou ne présentait pas d'anomalies congénitales a été réalisée dans le cadre de la surveillance cas-témoin hongroise des anomalies congénitales entre 1980 et 1996. Parmi les femmes enceintes ayant eu des enfants présentant des anomalies congénitales (groupe des cas), 7,2 % avaient été traitées par ampicilline contre 6,9% des femmes témoins. Cette différence se révélait non significative. Il est toutefois à noter que certains facteurs de confusion n'ont pas pu être complètement écartés. Ainsi, les maladies maternelles avaient une prévalence similaire entre les deux groupes mais la prévalence de certains traitements étaient plus élevés dans le groupe des cas contrôles que dans le groupe des cas patients. Il s'agit notamment des traitements à base de métronidazole, d'acide acétylsalicylique, de diazépam, de prométhazine et de sulfaméthoxazole associé au triméthoprime. Sur la base de ces données, il est peu probable que l'ampicilline soit tératogène chez la femme (Czeizel *et al.*, 2001a).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible pour l'ampicilline sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, l'ampicilline est considérée comme une molécule sécuritaire pour la chienne gestante en l'absence de données certaines et validées sur le caractère tératogène de la molécule dans d'autres espèces (Kustritz, 2010). Toutefois, la possible altération du développement rénal chez le rat, engendré par le traitement à base d'ampicilline, encourage à éviter tout traitement au moment de la néphrogenèse lors de la gestation. Au vu des données fournies, l'usage n'est pas interdit mais devrait être soumis à l'évaluation des bénéfices et des risques.

- **Amoxicilline**

L'amoxicilline (Tableau 12) est répandue dans de nombreuses spécialités à destination de l'espèce canine et est une molécule très fréquemment utilisée en pratique. Sa sécurité d'emploi au cours de la gestation a été étudiée chez le poisson, la souris, le rat et la femme.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de l'amoxicilline et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Dans une étude *in vitro*, Oliveira et al. (2013) ont cherché à étudier l'impact de l'exposition à l'amoxicilline sur des embryons de poissons. Des œufs de poisson zèbre ont été collectés dans les 30 minutes suivant l'accouplement avant d'être examinés et d'écarter les œufs non fécondés ou blessés. Dix œufs nouvellement fécondés ont été exposés à des concentrations respectives en amoxicilline de 0, 75, 128, 221, 380, 654 ou 1 125 mg/L. L'amoxicilline n'a pas présenté de toxicité aigüe pour les embryons de poissons au cours des 96 h d'exposition. L'amoxicilline a anticipé le processus d'éclosion des embryons exposés. En effet, 80% des embryons exposés à l'amoxicilline avaient éclos après 48 h d'exposition contre 18,2% des témoins. Des occurrences de malformations plus élevées ont été observées chez les embryons exposés. Les malformations les plus fréquemment observées étaient des œdèmes et des déformations de la queue (Oliveira *et al.*, 2013).

La sécurité d'emploi au cours de la gestation de la molécule a aussi été évaluée chez la souris. Dans l'étude de Sabry et Rashad (2017), 24 souris ont été traitées du 7^e au 14^e jour de gestation par injection intrapéritonéale et ont reçu respectivement le solvant du médicament utilisé ou de l'amoxicilline à la dose de 205 ou de 820 mg/kg. La toxicité maternelle n'a pas été évaluée. Les fœtus issus de mères traitées ont subi un retard de croissance comme en témoigne leur poids corporel et leur longueur réduits en comparaison avec le groupe témoin. Ces effets étaient accompagnés d'une réduction de la taille des portées lorsque la mère était traitée à l'amoxicilline. A la plus faible dose, aucune malformation externe n'a été visualisée alors qu'à la plus forte dose, quelques malformations des membres et de la queue ont été observées. Dans les deux groupes traités à l'amoxicilline, les fœtus présentaient des défauts d'ossification et une réduction de la taille de certains os comme la mandibule ou les vertèbres caudales. Le reste des éléments du squelette ne présentait pas de malformations importantes. L'amoxicilline a entraîné de légères malformations squelettiques chez les fœtus de souris exposés par voie maternelle pendant la période d'organogenèse. Toutefois, il convient de noter qu'à l'issue de cette étude, il est impossible de dire si ces effets faisaient suite à une toxicité maternelle ou au passage transplacentaire de la molécule en elle-même (Sabry et Rashad, 2017).

Dans la monographie de BP Standard (2019), les effets néfastes de l'utilisation de l'amoxicilline au cours de la gestation ont été recherchés chez la souris. Lorsque l'amoxicilline a été administrée à des doses de 200, 500 ou 2 000 mg/kg/j par voie orale du 6^e au 15^e jour de gestation, l'amoxicilline n'a produit aucun signe de toxicité parentale évidente. En revanche, les pertes fœtales

étaient significativement plus fréquentes dans les groupes traités que dans les groupes témoins. Cependant, comme les taux d'implantation avaient tendance à être plus élevés aux deux plus fortes doses, la taille des portées n'était de ce fait que marginalement et non significativement altérée. Ainsi, l'importance biologique de l'augmentation des pertes fœtales était incertaine. Le poids fœtal était comparable dans tous les groupes. La distribution des anomalies squelettiques était comparable entre les groupes. L'incidence des côtes cervicales était de 12 % chez les rats témoins et de 16 % dans les groupes traités par le médicament si les trois groupes étaient considérés ensemble mais si les groupes étaient considérés individuellement, alors dans le groupe recevant la dose la plus faible (200 mg/kg), l'incidence des côtes cervicales était de 24 %, ce qui était, statistiquement, significativement plus élevé que chez les témoins. Ce résultat n'a pas été considéré comme étant lié au médicament par les auteurs puisque l'incidence des côtes cervicales était significativement plus faible que chez les témoins à la dose de 500 mg/kg et similaire à celle des témoins pour le groupe traité à la plus forte dose. L'incidence des anomalies viscérales n'a pas été significativement affectée par le traitement quel que soit le niveau de dose (BP Standard, 2019).

Dans cette même monographie, une expérience menée chez le rat a également été rapportée. Les rates ont été traitées du 6^e au 15^e jour de gestation par de l'amoxicilline à la dose de 200, 500 ou 1 000 mg/kg. Le pourcentage de résorption n'a pas été affecté par le traitement. L'amoxicilline n'a pas produit d'anomalies fœtales par comparaison avec les rats témoins. Le déroulé de la gestation n'a pas été affecté par le traitement à base d'amoxicilline (BP Standard, 2019).

Comme révélé pour l'ampicilline dans la section précédente, dans l'étude *in vitro* de Nathanson et al., l'amoxicilline altérait le développement rénal des rats de manière dose-dépendante à une propension plus faible que l'ampicilline puisque des effets délétères n'ont été observés qu'à partir de la dose de 100 µg/ml contre 10 µg/ml pour l'ampicilline. Chez les jeunes animaux exposés aux pénicillines *in utero*, une légère oligonéphronie et une dilatation des tubules étaient présentes (Nathanson *et al.*, 2000).

Chez la femme, la capacité de la molécule à traverser le placenta a été évaluée. L'amoxicilline est une aminopénicilline de structure identique à l'ampicilline qui est connue pour traverser rapidement le placenta selon un transfert de type I dit complet (Pacifci et Nottoli, 1995 ; Briggs et Freeman, 2015). En effet, lorsque de l'amoxicilline 1 g a été administrée par voie orale à 8 patientes à terme, les concentrations sanguines d'amoxicilline chez la mère (9,5 mg/L) et chez le fœtus (8 mg/L) ont atteint leur maximum 4,5 h après l'administration et leurs valeurs étaient comparables avant de rapidement diminuer. Par conséquent, il semblerait que l'amoxicilline transfère complètement à travers le placenta (Pacifci et Nottoli, 1995).

Dans une autre étude, réalisée par Muller et al. (2009), l'amoxicilline à la dose de 1 à 2 g (ou de l'amoxicilline associée à de l'acide clavulanique) a été administrée par voie-intraveineuse à des femmes entre 30 minutes et 5 h avant leur accouchement. La molécule a été détectée dans le système veineux ombilical et a atteint un pic équivalent à 18% du pic maternel 3,3 minutes après le pic de la concentration sanguine maternelle en amoxicilline. Comparé à d'autres études se basant sur la césarienne, l'accouchement peut modifier la qualité de la perfusion et de ce fait du transfert placentaire de la molécule ce qui peut expliquer ce transfert incomplet. Les concentrations obtenues dans le compartiment maternel, ombilical et dans le sérum du nouveau-né dépassaient la concentration minimale inhibitrice des streptocoques du groupe B pendant plus de 90% du temps de l'étude. Une heure après l'administration à la mère, la concentration en amoxicilline dans le sérum

du nouveau-né a atteint son niveau maximum et équivalait à la concentration dans le système veineux ombilical avant de dépasser cette concentration (Muller *et al.*, 2009).

Dans l'essai clinique mené par Kenyon *et al.* (2001), l'emploi combiné de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique lors de travail prématuré n'a pas augmenté l'occurrence des malformations néonatales ou d'altérations fonctionnelles dans les 7 ans après la naissance (Kenyon *et al.*, 2008). Un traitement prolongé sur 10 jours ou plus au cours du dernier tiers de gestation n'a pas rallongé la période de gestation ou augmenté le taux de mortalité néonatale, le nombre d'infections pulmonaires chroniques ou d'anomalies cérébrales. Toutefois, la fréquence d'entérococolite nécrosante chez les enfants engendrés par les femmes traitées était augmentée. Ainsi, selon les auteurs, il convient de ne traiter qu'en cas d'infection avérée chez la mère (Kenyon *et al.*, 2001a ; Kenyon *et al.*, 2001b).

Presque toutes les études ont montré une absence d'augmentation du taux de malformations néonatales avec un traitement à base d'amoxicilline ou d'amoxicilline couplée à de l'acide clavulanique (A. E. Czeizel *et al.*, 2001 ; Berkovitch *et al.*, 2004 ; Muanda *et al.*, 2017a ; Daniel *et al.*, 2019). Seules quelques-unes (Puhó *et al.*, 2007 ; Lin *et al.*, 2012) comme cette étude par Lin *et al.* (2012) grâce aux données du Slone Epidemiology Center Birth Defects Study (1994-2008) ont statué différemment. Cette étude a montré une association causale entre la survenue de fente palatine ou de bec-de-lièvre et la réalisation d'un traitement à base d'amoxicilline pendant la gestation au cours du premier ou du dernier tiers de gestation. Il est toutefois à noter que le risque restait faible (Lin *et al.*, 2012). Un biais possible de ces études reste le potentiel lien entre l'hyperthermie maternelle et la survenue de malformations (Daniel *et al.*, 2019).

Le seul cas clinique évoquant l'emploi d'amoxicilline durant la gestation chez la chienne est celui de Risso *et al.* (2014). Il n'a pas rapporté d'anomalies majeures des chiots suite à l'exposition *in utero* à l'amoxicilline. Une chienne Dashwound qui a développé un pyomètre localisé dans une corne avec deux chiots viables dans l'autre corne utérine, a reçu un traitement de 15 jours à base d'amoxicilline. Ce traitement a restauré un état général et une température corporelle normaux sans incidence sur la viabilité des chiots à leur naissance (Risso *et al.*, 2014).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible au 29/09/22, concernant l'amoxicilline (EMA, 2022).

En conclusion, le seul cas clinique rapporté chez la chienne n'évoque aucun caractère tératogène de l'amoxicilline au cours de la gestation. Chez le rat, à forte dose, l'amoxicilline peut devenir embryotoxique (à partir de 205 mg/kg) et tératogène (à partir de 820 mg/kg) bien que dans une autre étude, aucun effet n'a été mis en évidence à la dose de 2 000 mg/kg. Toutefois, comme l'ampicilline, il convient d'éviter le traitement au moment de la néphrogenèse afin d'éviter une altération fonctionnelle rénale chez le nouveau-né. Dans tous les cas, l'antibiotique atteint une concentration efficace chez le fœtus. Chez l'homme, des données contradictoires sont obtenues mais le traitement à base d'amoxicilline au cours de la gestation pourrait être à l'origine d'une augmentation de la prévalence de fente palatine et bec-de-lièvre ou encore d'entérococolite nécrosante.

- ***Benzylpénicillines***

La sécurité d'emploi des **benzylpénicillines** (Tableau 13) au cours de la gestation a été étudiée chez la femme.

Les dossiers EPARS des spécialités à destination du chien contenant des benzylpénicillines ne sont pas disponibles sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Chez la femme, la capacité des benzylpénicillines à traverser la barrière placentaire a été évaluée. Dans l'étude de Wász-Höckert et al. (1970), après administration de benzylpénicillines à 169 femmes enceintes au cours du premier trimestre dans le cadre d'un avortement légal et à 398 femmes en fin de grossesse, la pénicilline G a été transférée au fœtus et a atteint des niveaux thérapeutiques dans le fœtus. La pénicilline G n'a pas atteint de concentration efficace dans le liquide amniotique chez les femmes en début de grossesse. Les auteurs ont avancé différentes théories pour expliquer cette faible concentration dans le liquide amniotique au début de la gestation : l'immaturité rénale fœtale limitant l'excrétion des pénicillines du fœtus ainsi que la non-différenciation des cellules du sac amniotique alors incapables d'excréter les pénicillines (Wász-Höckert *et al.*, 1970).

La pénicilline G est fréquemment utilisée pour traiter les infections de la sphère génitale au cours de la gestation. Dans l'étude de Viel-Therault et al. (2019), elle était capable d'atteindre les compartiments fœtaux et la concentration atteinte augmentait rapidement en environ 1 h dans le cordon ombilical jusqu'à atteindre des concentrations efficaces pendant au moins 120 minutes alors que la concentration dans le liquide amniotique augmentait plus lentement (Viel-Therault *et al.*, 2019).

Chez des femmes en fin de grossesse, la concentration dans le liquide amniotique était équivalente à la concentration maternelle en 60 à 90 minutes après une administration intraveineuse (Woltz et Zintel, 1946).

Ainsi, la pénicilline G subit un transfert placentaire complet et rapide à travers la barrière placentaire et atteint une concentration efficace chez le fœtus.

L'impact du traitement aux benzylpénicillines au cours de la gestation chez la femme a été étudié notamment par Czeizel et al. (1999) dans une étude rétrospective. Le but de l'étude était de vérifier le potentiel tératogène de la pénicilline G (benzylpénicilline, benzylpénicilline-procaïne et benzylpénicilline ou encore benzylpénicilline-procaïne). Les occurrences de traitements parentéraux à la pénicilline G pendant la grossesse dans les groupes de femmes dont les enfants présentent des malformations congénitales et leurs cas appariés ont été évaluées. L'analyse par appariement cas-témoins n'a pas mis en évidence de risque tératogène des traitements parentéraux à base de pénicilline G au cours du 2^e ou du 3^e mois de gestation, c'est-à-dire dans la période critique des anomalies congénitales majeures (Czeizel et al., 1999).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible au 29/09/22, concernant les benzylpénicillines (EMA, 2022).

En conclusion, les benzylpénicillines atteignent une concentration efficace chez le fœtus. Une seule étude évoque le risque tératogène de la pénicilline G et cette molécule ne serait pas tératogène chez la femme.

B. Les aminosides

• *Gentamicine*

La sécurité d'emploi de la **gentamicine** (Tableau 14) au cours de la gestation a été évaluée chez le cochon d'inde et la femme.

Seul le dossier EPARS de l'Easotic® est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a). Aucune étude de reprotoxicité n'est citée dans ce dossier EPARS (EMA, 2008a).

L'équipe de Lelievre-Pegorier et al. (1985) a montré que la cinétique de la gentamicine variait au moment de la gestation chez le cochon d'inde. Après une injection intramusculaire quotidienne de gentamicine à la dose de 4 mg/kg pendant 7 jours à des femelles cochons d'inde non gestantes ou gestantes dans le dernier tiers de gestation, la concentration maximale sanguine en gentamicine était significativement inférieure et son atteinte retardée chez les femelles gestantes par rapport aux non gestantes. De même, l'élimination de la molécule du plasma était également plus lente chez les femelles gestantes (Lelievre-Pegorier *et al.*, 1985).

La capacité de la gentamicine à traverser le placenta et à atteindre le fœtus a été évaluée chez le cochon d'inde. Cette même équipe a montré qu'après une dose unique de gentamicine à la mère, la gentamicine était détectée par radioimmunomarquage dans le plasma des fœtus sacrifiés au 52^e jour de gestation entre 15 minutes et 6 h après l'injection. Toutefois selon les portées, certains fœtus avaient une concentration sérique supérieure aux autres de manière indépendante à leur position ou à la taille de la portée. La concentration plasmatique fœtale maximale mesurée était 30 fois inférieure à celle du compartiment maternel témoignant ainsi du transfert incomplet de la molécule à travers le placenta (Lelievre-Pegorier *et al.*, 1985).

Après une administration quotidienne pendant 7 jours à la mère, la gentamicine était détectée dans les organes fœtaux (poumons, cerveau, foie, cœur, reins), 24 h après l'arrêt du traitement chez les mères. Toutefois, comme chez l'adulte et chez l'humain, le rein en contenait bien plus que les autres organes du fœtus (30 fois plus que le foie ou les poumons et 100 fois plus que le cœur et le cerveau) sans différence significative de répartition entre le cortex et la médullaire. Bien que la concentration intra-rénale fœtale était bien moins importante que la concentration intra-rénale maternelle (2 µg/g contre 75 µg/g), la gentamicine s'était également accumulée dans le rein chez le fœtus. La distribution intra-rénale de la gentamicine ne suivait pas le même motif que chez l'adulte du fait qu'une plus grande partie du sang perfusant le rein immature était délivré aux néphrons juxtamédullaires et que la différenciation de tous les néphrons n'était pas synchrone. Ainsi, le cortex n'était pas la zone d'accumulation préférentielle de la gentamicine chez le fœtus (Lelievre-Pegorier *et al.*, 1985).

Lelievre-Pegorier et al. (1987) ont cherché par la suite à évaluer l'impact de cette transmission de molécule. Après administration quotidienne intramusculaire d'une dose de 4 mg/kg de gentamicine à des cochons d'inde gestantes entre le 48^e et le 54^e jour de gestation, aucune modification significative de la taille de la portée, du poids des nouveaux nés ou de la durée de gestation n'a été observée ce qui était peu en faveur de la survenue d'avortements ou d'embryotoxicité (Lelievre-Pegorier *et al.*, 1987).

La molécule s'accumulant dans le rein fœtal après administration aux mères (Lelievre-Pegorier *et al.*, 1985) et compte tenu de la néphrotoxicité chez l'adulte, une autre étude conduite par Lelievre-Pegorier et al. (1987) s'est penchée sur la potentielle toxicité rénale chez les nouveau-nés à la suite d'une administration pendant la gestation. A cette période de gestation, seul le cortex superficiel contenait encore des néphrons immatures. Les études de clairance urinaire ont montré que l'excrétion de phosphate était significativement augmentée chez les nouveau-nés de leur 3^e jour de vie et jusqu'à leur 20^e jour de vie. Les études de la morphologie rénale ont montré une diminution de la longueur des tubules proximaux (20%) et du volume glomérulaire des néphrons juxtamédullaire

(40%) lorsque la mère a reçu le traitement antibiotique. En revanche, ces différences n'étaient pas retrouvées chez les nouveau-nés âgés de 20 jours. Un effet délétère transitoire de la fonction tubulaire proximale et de la croissance tubulaire proximale et glomérulaire a été suspecté. Par radioimmunosoréage, cette étude a montré une accumulation rénale plutôt corticale (Lelievre-Pegorier *et al.*, 1987).

Des études ont également été menées chez le rat. Dans l'étude de Gilbert *et al.* (1987), des rates gestantes ont reçu une administration quotidienne de gentamicine à la dose de 75 mg/kg/j du 10^e jour de gestation jusqu'au terme. Il est à noter que chez le rat, la néphrogenèse commence dès le 14^e jour de gestation et se termine le 7^e jour après la naissance. Les rates traitées ont mis bas en moyenne 15 h plus tard que les rates du groupe témoin et la progéniture présentait des retards de croissance variables. Une diminution du nombre final de néphrons matures a été observée dès le 14^e jour de vie sans considération du poids de naissance des ratons. Au plus le poids de naissance était faible, au plus la concentration en gentamicine intra-rénale était élevée et au plus la diminution du nombre de néphrons était importante et précoce. L'observation histologique des reins a dévoilé des lésions focales tubulaires dès la naissance avec une augmentation du nombre et de la taille des vacuoles dans les cellules des tubules proximaux matures et une dédifférenciation de la membrane apicale avec une perte de structure des microvillosités (Gilbert *et al.*, 1987).

La réduction du nombre de néphrons pouvant aussi être due au retard de croissance, lui-même pouvant être secondaire aux effets toxiques de la gentamicine sur les mères au vu des doses employées et de la durée du traitement. Une autre étude a donc été réalisée dans le but de limiter les effets secondaires chez les mères. Dans cette étude de la même équipe (1990), la durée du traitement a été réduite à 7 jours. Une oligonéphronie était toujours observée mais ne concernait plus que la moitié des nouveau-nés ce qui appuyait l'idée que la gentamicine pouvait tout de même avoir un effet direct sur les néphrons immatures fœtaux (Gilbert *et al.*, 1990). De plus, la concentration de gentamicine intra-rénale fœtale mesurée était significativement plus importante après la naissance qu'au moment de la dernière injection à la mère ce qui suggérerait que la molécule continuait de s'accumuler dans le rein fœtal à l'issue du traitement maternel (Gilbert *et al.*, 1987 ; Gilbert *et al.*, 1990).

Dans une autre expérience de cette même équipe, des rats ont reçu une dose de 75 mg/kg de gentamicine quotidienne dès leur naissance jusqu'à leur 13^e jour de vie. Dans le cas présent, même avec une concentration en gentamicine intra-rénale supérieure que dans le cas de l'expérience précédente, aucune réduction du nombre de néphrons matures n'a été mise en évidence. Une atteinte tubulaire dose-dépendante durant la néphrogenèse précoce était donc suspectée (Gilbert *et al.*, 1987). Le rein fœtal humain est fonctionnel dès la 1^{ère} semaine de gestation et se développe de façon progressive jusqu'à la 35^e semaine de gestation soit 5 mois, qui marque la fin de la néphrogenèse. En revanche, il est à noter que dans l'espèce canine, comme chez le rat, les reins sont anatomiquement et fonctionnellement immatures chez le nouveau-né. Ils continuent de se développer jusqu'à environ 15 semaines d'âge (Papich et Davis, 1986 ; Laroute *et al.*, 2005 ; Grundy, 2006).

En revanche, chez la chèvre, un passage transplacentaire a été démontré par Kauffman *et al.* (1975) mais celui-ci n'a pas pu être mis en évidence par détection de la molécule dans le sérum fœtal mais uniquement par détection de cette molécule dans l'urine fœtale ou dans le liquide amniotique après libération de l'urine fœtale (Kauffman *et al.*, 1975).

Enfin, le passage transplacentaire de la molécule a également été étudié chez la femme. Dans l'étude de Yoshioka et al. (1972), après une administration intramusculaire à 37 patientes au moment de l'accouchement, le pic plasmatique de la concentration en gentamicine a été atteint en 30 minutes pour la mère et en 60 à 120 minutes après la naissance chez l'enfant. La concentration maximale atteinte chez les enfants était d'environ 30% celle de la mère (Yoshioka *et al.*, 1972). Ce transfert a également été observé au cours du second trimestre de la grossesse chez la femme (Kauffman *et al.*, 1975). Ainsi, chez la femme, la gentamicine est connue pour passer la barrière placentaire de manière incomplète (Pacifci et Nottoli, 1995).

La gentamicine est fréquemment utilisée en médecine humaine pour traiter les infections maternelles comme les pyélonéphrites pendant la gestation. Bien que des effets toxiques rénaux suite à l'exposition *in utero* à la gentamicine soient supposés dans d'autres espèces comme le rat, les données humaines suggèrent un risque faible de tératogénicité (Briggs et Freeman, 2014).

Une étude cas-témoins couvrant la période de 1980 à 1996 en Hongrie a été utilisée pour évaluer la tératogénicité des antibiotiques aminoglycosides. Les chercheurs ont conclu qu'il n'y avait aucun risque tératogène détectable pour la gentamicine administrée par voie parentérale (Czeizel et al., 1999).

L'ototoxicité n'a pas été rapportée comme un effet secondaire de l'exposition *in utero* chez l'homme par l'étude Kirkwood et al. (2007). Cette étude visait à déterminer si les enfants dont la mère avait reçu de la gentamicine en intra-veineuse et nés entre Janvier 2002 et Avril 2006 ont présenté des déficits auditifs. Parmi les 40 enfants vivants sur les 52 dossiers examinés (6 interruptions volontaires de grossesse), aucun trouble auditif n'a été documenté. Il est à noter que les troubles auditifs congénitaux sont rares et que par conséquent, un très grand échantillon serait nécessaire pour prouver en toute rigueur que l'exposition du fœtus à la gentamicine *in utero* n'augmente pas le risque d'ototoxicité (Kirkwood et al., 2007).

Dans le dossier EPARS de l'EASOTIC®, les études d'absorption ont montré une capacité d'absorption mineure de la gentamicine estimée de 0,3% à 2,2% en utilisant des modèles *in vitro* à base de peau de pavillon interne auriculaire de chien. Comme l'absorption était considérée comme négligeable, une étude des effets secondaires reproductifs n'était pas obligatoire et le dossier était donc basé sur des recherches bibliographiques. L'absorption transdermique du miconazole était également considérée comme négligeable. Toutefois, l'absorption percutanée de l'hydrocortisone d'acétate était estimée à 10% après une administration quotidienne dans les deux oreilles pendant 5 jours. A forte dose (27 mg/kg), une diminution du nombre de fœtus, une augmentation des pertes post-implantation et des malformations fœtales sans modification de la durée de gestation ont été mises en évidence chez des rates et des lapines. Des effets embryotoxiques chez le lapin durant l'organogenèse ont été démontrés dès la dose de 0,33 mg/kg par voie oculaire et sous-cutanée. Au vu des doses administrées, on peut évaluer le risque comme faible chez les chiens qui ne sont pas de format miniature (EMA, 2015a).

Concernant la gentamicine, les données de l'Eudravigilance rapportent 776 cas de pharmacovigilance dans l'espèce canine dont seulement 7 sont en rapport avec le système reproductif. Sept cas concernent l'appareil reproducteur et trois sont rapportés pendant la gestation, un avortement et deux cas de malformations congénitales sont évoqués.

En conclusion, bien que temporaires, des altérations fonctionnelles et histologiques rénales des nouveau-nés peuvent survenir suite au traitement des femelles gestantes au cours de la gestation. Une atteinte auditive n'a pas été mise en évidence dans les études.

- ***Framycétine***

Aucune donnée concernant la sécurité d'emploi de la **framycétine** (Tableau 15) au cours de la gestation n'a été recueillie.

Toutefois, l'absorption par voie orale des aminosides est presque nulle et les aminosides passent difficilement les membranes biologiques. La framycétine n'est pas absorbée lorsqu'elle est administrée par voie topique et peu absorbée après administration oculaire (ANSES, 2021). Lors d'administration par voie oculaire, le passage systémique est moindre à partir d'une forme pommade qu'à partir d'une forme collyre (VIDAL France, 2019).

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la framycétine et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Concernant la framycétine, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, aucune donnée n'est disponible concernant la sécurité d'emploi de la framycétine au cours de la gestation. Au vu des formes galéniques disponibles, l'absorption est réduite et le risque embryotoxique ou tératogène est également amoindri.

- ***Spectinomycine***

La sécurité d'emploi de la **spectinomycine** (Tableau 16) au cours de la gestation n'a pas été évaluée.

Aucun dossier EPARS n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Dans une étude rétrospective sur l'utilisation des aminoglycosides au cours de la grossesse et leurs impacts, les effets potentiels de la spectinomycine n'ont pas pu être évalués car la spectinomycine n'était utilisée qu'au cours d'une seule grossesse (Czeizel *et al.*, 1999).

Aucune autre donnée n'a été recueillie.

Concernant la spectinomycine, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, aucune donnée n'est disponible concernant la sécurité d'emploi de la spectinomycine au cours de la gestation.

- ***Néomycine***

Peu de données sont disponibles concernant la sécurité d'emploi au cours de la gestation de la **néomycine** (Tableau 17).

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la néomycine et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Aucun rapport décrivant le passage de la néomycine à travers le placenta vers l'embryon et le fœtus n'a été recensé, mais au vu du transfert des autres aminoglycosides, un transfert transplacentaire doit être suspecté (Briggs et Freeman, 2015).

Une étude cas-témoins couvrant la période de 1980 à 1996 en Hongrie a été utilisée pour évaluer la tératogénicité des antibiotiques aminoglycosides. Les chercheurs ont conclu qu'il n'y avait aucun risque tératogène détectable pour la néomycine administrée par voie orale (Czeizel *et al.*, 1999).

Dans une revue de la littérature, Patel *et al.* (2019) ont rapporté qu'une autre étude datant de 1977 menée par Heinonen et son équipe a conclu que la néomycine n'avait pas engendré de malformations en plus grand nombre chez les enfants issus de 30 mères traitées à la néomycine pendant le premier trimestre de grossesse (Patel *et al.*, 2019)

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible pour ces spécialités sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, les données concernant la sécurité d'emploi de la néomycine au cours de la gestation sont rares. Selon la seule étude disponible, menée chez la femme, la molécule ne semble pas avoir d'effet tératogène. Au vu des effets de la gentamicine, des effets néphrotoxiques fœtaux peuvent être suspectés suite au traitement avec d'autres aminosides et doivent être explorés.

- ***Dihydrostreptomycine***

Peu de données sont disponibles concernant la sécurité d'emploi de la **dihydrostreptomycine** (Tableau 18) au cours de la gestation.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la dihydrostreptomycine et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Chez des poissons (*Oncorhynchus tshawytscha*), une association antibiotique composée de pénicilline G procaïne, de dihydrostreptomycine sulfate et d'oxytétracycline a été utilisée. Cette association n'était pas toxique et triplait les chances de survie des adultes et de production d'œufs viables. Toutefois, la progéniture des adultes traités avec ce complexe antibiotique a présenté des malformations de la mandibule et des nageoires, qui étaient atténuées par l'allongement du délai entre le traitement et la fraie (DeCew, 1972).

A Helsinki, Varpela (1964) a examiné tous les dossiers de 123 patientes qui avaient reçu un traitement antituberculeux au cours de leur grossesse. Il a également examiné les antécédents de 223 femmes qui ont servi de série témoin. Dans le groupe expérimental, 12 malformations ont été observées contre seulement 8 dans le groupe témoin. Il semblerait qu'il y avait une plus grande incidence d'anomalies congénitales chez les femmes traitées pour la tuberculose pendant la grossesse, mais en même temps, l'auteur lui-même a conclu que des effets toxiques possibles de la maladie elle-même pouvaient être responsables de cette différence et qu'un groupe beaucoup plus important de femmes enceintes devrait être étudié avant de pouvoir tirer une conclusion définitive (Varpela, 1964).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible concernant la dihydrostreptomycine sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

Aucune autre donnée n'est disponible concernant la dihydrostreptomycine mais quelques informations sont disponibles concernant la streptomycine.

Une étude *in vitro* a été réalisée par l'équipe de Lemeire *et al.* (2007) afin d'évaluer si la streptomycine, l'un des antibiotiques les plus utilisés et fréquemment ajouté aux milieux de culture

cellulaire pour empêcher la croissance bactérienne, était toxique pour la reproduction *in vitro*. Sa toxicité pour la reproduction a été évaluée avec différents tests : le follicle bio-assay (FBA), un système multiparamétrique de culture de follicules à long terme, la fécondation *in vitro* (FIV) avec des ovocytes exposés afin de déterminer la qualité des gamètes par la fécondabilité, le mouse embryo assay (MEA) qui analyse le développement embryonnaire pré-implantatoire et enfin, le test des cellules souches embryonnaires (EST) qui étudie l'embryotoxicité post-implantatoire. Aucun effet sur le développement et la qualité des embryons pré-implantatoires n'a été mis en évidence par le MEA. Enfin, aucun effet embryotoxique n'a été mis en évidence par l'EST. Les résultats des autres tests sont exploités dans la partie traitant les effets de la dihydrostreptomycine sur la fonction reproductrice femelle (Lemeire et al., 2007).

Enfin, une étude cas-témoins couvrant la période de 1980 à 1996 en Hongrie a été réalisée par Czeizel et al. (1999) pour évaluer la tératogénicité des antibiotiques aminoglycosides. Les chercheurs ont conclu qu'il n'y avait aucun risque tératogène détectable pour la streptomycine (Czeizel et al., 1999).

En conclusion, les données fiables avec la dihydrostreptomycine comme seul antibiotique employé sont inexistantes. Dans le cadre d'un traitement tuberculeux ou en association avec de l'oxytétracycline, des effets tératogènes sont suspectés. La streptomycine n'apparaît pas embryotoxique ou tératogène *in vitro*.

C. Les macrolides

• Spiramycine

La sécurité d'emploi de la **spiramycine** (Tableau 19) au cours de la gestation a été évaluée chez le rat et quelques données sont disponibles chez la femme.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la spiramycine et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Chez le rat, la toxicité vis-à-vis de la gestation a d'abord été évaluée *in vitro* par Karabulut et al. (2008). Des embryons de rat, récupérés après 10 jours de gestation, ont été cultivés *in vitro* pendant 48 h. Le sérum de rat entier a été utilisé comme milieu de culture pour le groupe témoin tandis que différentes concentrations de spiramycine (1,25 à 6,25 µg/ml) ont été ajoutées au sérum de rat pour les groupes expérimentaux. Après 48 h de culture, les embryons ont été retirés du milieu de culture et examinés pour déceler tout signe d'altération de la croissance et de dysmorphisme. En comparaison avec les embryons contrôles, les embryons cultivés pendant 48 h et exposés à la spiramycine ont montré un retard de croissance proportionnel à la dose et statistiquement significatif dans plusieurs paramètres à des concentrations égales et supérieures à 2,5 µg/ml : longueur de la croupe, diamètre du sac vitellin et nombre de somites. De même, en présence de spiramycine, l'incidence d'un certain nombre d'anomalies morphologiques (situs invertus, déformation maxillaire, torsion anormale de la queue) était accrue de manière dose-dépendante. Après électrophorèse sur gel, par rapport aux contrôles, il n'y avait aucune différence concernant la fragmentation de l'ADN nucléaire chez les embryons exposés à la spiramycine (Karabulut et al., 2008).

Dans l'étude d'El-Komy et al. (2018), les effets tératogènes de la spiramycine chez le rat ont été recherchés. Les rates gestantes ont été divisées en trois groupes et ont reçu respectivement de la solution salée, 150 ou 300 mg/kg/j de spiramycine par voie orale du 6^e au 15^e jour de gestation avant d'être sacrifiées au 20^e jour de gestation pour examiner les fœtus. Il n'y a eu ni décès ni

avortement mais suite au traitement à la spiramycine, une augmentation de l'incidence des résorptions embryonnaires a été mise en évidence. Les groupes traités ont montré une diminution significative du poids, de la longueur et un retard de croissance des fœtus. Les incidences des anomalies squelettiques et viscérales ont augmenté dans les groupes traités. Des anomalies viscérales ont été observées suite au traitement : une dilatation des diverticules du cerveau, une absence ou une hypoplasie du thymus, une hypoplasie pulmonaire, une hypertrophie cardiaque, une hépatomégalie et une hypotrophie rénale avec dilatation du bassin rénal unilatérale ou bilatérale. Les anomalies squelettiques observées étaient : un trouble de l'ossification du crâne, l'absence de sternèbres, l'absence d'os digital des membres antérieurs et postérieurs, l'absence de certains os métatarsiens ou métacarpiens ainsi que l'absence de vertèbres caudales (El-Komy *et al.*, 2018).

Chez la femme, le passage transplacentaire de la molécule a été évalué. Dans cette étude menée par Gratzl *et al.* (2002), la chromatographie liquide a été utilisée pour mesurer les concentrations de spiramycine et de néospiramycine, l'un des principaux métabolites de la spiramycine, dans le sérum maternel et le liquide amniotique 5 à 109 jours après traitement des mères à la spiramycine à la dose de 3 g/j. Les concentrations de spiramycine et de néospiramycine dans le sérum et le liquide amniotique étaient très variables, allant de valeurs non détectables à 1 µg/ml. Aucune des concentrations mesurées ne se situait dans la fourchette rapportée pour inhiber la croissance du toxoplasme *Toxoplasma gondii in vitro*. Cette étude a montré que le transfert au fœtus était possible (Gratzl *et al.*, 2002).

Le potentiel tératogène de la spiramycine chez la femme a été évalué par Czeizel *et al.* (2009). Dans cette étude, les cas d'anomalies congénitales isolées et d'anomalies congénitales multiples ont été sélectionnés dans le registre hongrois des anomalies congénitales entre 1980 et 1996 et 2 nouveau-nés sans anomalies congénitales ont été appariés à partir du registre national des naissances comme témoins pour chaque cas selon le sexe, la semaine de naissance de l'année où le cas était né et le district de résidence des parents. La période d'étude comprenait 2 146 574 naissances en Hongrie : 38 151 contrôles représentaient donc 1,8 % de la natalité totale hongroise. 12 mères ont été traitées à la spiramycine dans le groupe des cas et 14 dans le groupe témoin. Les chercheurs ont conclu qu'il n'y avait aucun risque tératogène détectable pour la spiramycine (Czeizel *et al.*, 2009).

Concernant la spiramycine, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, la spiramycine n'apparaît pas tératogène dans les données recueillies chez la femme mais à forte dose, chez le rat, *in vitro* et *in vivo*, des anomalies viscérales et squelettiques ont pu être mises en évidence.

D. Les sulfamides

- ***Sulfaguandine***

Peu de données sont disponibles concernant la sécurité d'emploi de la **sulfaguandine** (Tableau 20) au cours de la gestation.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la sulfaguandine et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

L'innocuité de la sulfaguanidine vis-à-vis de la fonction reproductrice femelle et de la gestation a été étudiée chez la rate. Dans l'étude de Ershoff et McWilliams (1943), des rates ont reçu une alimentation complétée en sulfaguanidine puis, les animaux ont été pesés tous les cinq jours et des frottis vaginaux ont été réalisés quotidiennement. À l'âge de 100 jours environ, les femelles ont été accouplées à des mâles dont la fertilité était prouvée, et la gestation a été datée par la découverte de spermatozoïdes dans le tractus vaginal après frottis. La croissance dans les régimes contenant de la sulfaguanidine n'était pas inférieure à celle observée dans des régimes similaires sans ce médicament. Les cycles d'œstrus ont été réguliers tout au long de l'étude, et la gestation et la parturition s'étaient normalement déroulées. Des jeunes de poids normal étaient nés dans tous les cas, à hauteur d'en moyenne 7 à 9 par portée, et, à une exception près, tous étaient nés vivants. Dans les conditions de cette expérience, l'incorporation de sulfaguanidine à hauteur de 0,5 % dans des rations n'était pas incompatible avec une reproduction réussie (Ershoff et McWilliams, 1943).

Ces observations ne sont pas complètement confirmées par l'étude suivante réalisée par Rogers (1952). Vingt-cinq rates, non traitées auparavant, ont reçu un régime alimentaire enrichi à 2% en sulfaguanidine. Après 30 jours, deux animaux ne présentaient plus de cycles œstraux normaux et ont été éliminés. Les 23 femelles restantes ont été accouplées avec des mâles ayant été traités à la même dose et pendant la même durée qu'elles. L'examen vaginal a montré que deux couples n'avaient pas copulé pendant les 37 jours où ils étaient restés ensemble. Deux femelles ayant copulé n'ont pas été gestantes par la suite. Six des femelles gestantes n'étaient pas arrivées à terme. Les 19 rates étant gestantes ont donné naissance à un total de 61 petits, soit 3,2 individus par portée en moyenne. Seuls 3 des 19 animaux ont eu des portées de plus de 4 individus chacune. Les 40 femelles témoins qui sont toutes arrivées à terme, ont produit 396 petits, soit une moyenne de 9,9 individus par portée. Les expériences ci-dessus, tout en montrant une réduction marquée du nombre de naissances chez des rats nourris à la sulfaguanidine pendant 30 jours avant la conception, n'ont pas permis d'indiquer si cela était dû à des avortements ou à une réduction de l'implantation. Afin de déterminer l'origine de la réduction de la taille des portées, huit paires d'animaux nourris à la sulfaguanidine pendant 30 jours avant d'être accouplés et 10 paires de rats de deuxième génération nourries à la sulfaguanidine de façon continue depuis leur conception ont été utilisées. Au total, 65 sites d'implantation ont été observés sur les 18 femelles au septième jour de la gestation. Cette moyenne de 3,6 par rat pouvait être comparée favorablement aux 3,2 obtenus dans les expériences rapportées ci-dessus. Cinquante-huit jeunes, soit une moyenne de 3,2 par rat, étaient nés. Finalement, le traitement à base de sulfaguanidine chez les mâles et les femelles à hauteur de 2% du régime alimentaire pendant 30 jours a été à l'origine d'une réduction du nombre de sites d'implantation soit d'une réduction de la taille des portées ultérieure (Rogers, 1952).

Chez la femme, seul un cas clinique a rapporté l'utilisation de la sulfaguanidine au cours de la gestation. Ce cas a été rapporté dans l'étude systématique de la littérature de Briggs et Freeman (2004). Une mère a été traitée pour une intoxication alimentaire avec de la sulfaguanidine en début de grossesse et a accouché d'un enfant présentant des anomalies multiples qui ont été attribuées par l'auteur à l'utilisation du médicament, mais cette relation restait douteuse (Briggs et Freeman, 2015).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible concernant la sulfaguanidine sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, aucun effet n'a été rapporté chez le rat après une administration via un régime à 0,5% mais une réduction importante de l'implantation et de ce fait, de la taille des portées a été mise en évidence lorsque le régime alimentaire était complétement à 2% de sulfaguanidine. Toutefois, les deux expériences citées ne permettent pas de séparer les effets liés à l'atteinte de la fonction reproductrice mâle ou les effets liés à l'atteinte de la reproduction femelle. De plus, ces études ne permettent pas non plus de savoir si c'est l'étape pré-fécondation (fertilité mâle ou femelle) qui est impactée ou l'implantation en elle-même (gestation).

- **Sulfaméthoxine**

Peu de données sont disponibles concernant la sécurité d'emploi de la **sulfaméthoxine** (Tableau 21) au cours de la gestation. Seul deux articles évoquent l'utilisation de cette molécule au cours de la gestation chez le rat et la truie.

Le dossier EPARS du Sulfalon® n'est pas disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Chez le rat, la sulfaméthoxine administrée à la posologie de 50 mg/kg en continu pendant 34 semaines n'a eu aucun effet reprotoxique. En effet, en l'absence de toxicité systémique à cette dose, après 11 semaines de traitement, les rats ont été appariés et accouplés pour obtenir une première génération et l'absence de malformation congénitale, de résorption foétale ou d'autre anomalie a indiqué que l'administration chronique de ce médicament n'exerçait pas d'effets délétères sur le processus de reproduction (Bagdon et al., 1959).

Dans l'étude de Blackwell et al. (1989), des truies en fin de gestation ont reçu de la sulfaméthoxine et de l'ormétoprime. Trois truies ont été choisies au hasard et ont reçu l'une des trois rations suivantes pendant 22 à 58 jours avant la mise-bas : une ration de gestation provenant de la ferme A, une ration de gestation provenant de la ferme A contenant 275 g de sulfadiméthoxine et 55 g d'ormétoprime/100 kg de ration, ou encore une ration de gestation porcine standard contenant 275 g de sulfadiméthoxine et 55 g d'ormétoprime/100 kg de ration. Le nombre de porcs mort-nés ou faibles n'a augmenté dans aucun groupe. Cependant, un goître congénital a été détecté chez tous les petits des porcs nourris avec les rations médicamenteuses complétement en sulfadiméthoxine et en ormétoprime. Comme le goître congénital n'était pas présent chez les porcs ayant reçu la première ration, les auteurs ont suspecté l'implication de la sulfadiméthoxine et de l'ormétoprime dans la survenue de ce goître (Blackwell et al., 1989).

Concernant la sulfaméthoxine, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, la sulfaméthoxine est suspectée d'engendrer des goîtres congénitaux chez le porc mais le faible nombre d'individus limite la généralisation des résultats. Aucun effet embryotoxique et tératogène n'a été observé chez le rat. Les rares données disponibles ne sont pas en faveur d'effets néfastes au cours de la gestation suite à ce traitement.

- **Sulfadiazine**

Quelques données sont disponibles concernant la sécurité d'emploi de la **sulfadiazine** (Tableau 22) au cours de la gestation.

Le dossier EPARS du Diatrim® n'est pas disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Une étude *in vitro* a été réalisée par Braxatorisova (1995) sur des embryons de poulet afin d'évaluer la toxicité développementale de la sulfadiazine *in vitro*. Des embryons de poussins cultivés dans des conditions contrôlées pendant 2 jours au cours des premiers stades de l'organogenèse ont été mis en contact avec de la sulfadiazine à des concentrations comprises entre 10^{-8} et 10^{-3} mol/L. La sulfadiazine a été testée à 5 concentrations, chacune incluant en moyenne 15 embryons. La croissance, la survie et les anomalies morphologiques provoquées ont été évaluées après 48 h d'incubation. La sulfadiazine a induit des anomalies morphologiques (des vésicules cérébrales ouvertes, un retard de circulation, un cœur dilaté battant irrégulièrement et une absence de flexion et de rotation cervico-thoracique) dans presque toute la gamme de concentrations sans manifestation de relation concentration-dépendante. Sur la base des résultats de cette étude, la sulfadiazine n'est pas embryotoxique mais sa classification comme substance tératogène reste incertaine (Braxatorisova, 1995).

Une autre étude *in vitro* a été réalisée par Lin et al. (2013) mais sur des embryons de poissons, afin d'évaluer le potentiel tératogène de la sulfadiazine. Des groupes de 30 embryons ont été mis en culture pendant 96 h avec différentes concentrations en sulfadiazine. A faible concentration (0,001 et 0,1 mg/L), aucune différence significative avec les groupes témoins vis-à-vis de l'éclosion n'a été notée alors qu'une baisse significative de l'éclosion a été notée à une concentration plus élevée (1 mg/L). Aux concentrations d'exposition de 0,001 à 0,1 mg/L, aucune différence flagrante dans la mortalité n'a été mise en évidence. L'augmentation des concentrations d'exposition a entraîné une réduction de l'intervalle entre deux mouvements spontanés et une baisse de la fréquence cardiaque. Le temps entre deux mouvements spontanés a diminué de 18,3 % lorsque les embryons ont été exposés à la sulfadiazine à une concentration de 0,001 mg/L. Cet effet était accentué lorsque la concentration en sulfadiazine augmentait. Une augmentation de la létalité (34,10%) a été mise en évidence à la concentration de 1 mg/L. Pendant le processus d'exposition, la fréquence des malformations a augmenté avec l'extension du temps d'exposition. À 8 h post-fécondation, les embryons présentaient principalement un développement anormal du sac vitellin et une coagulation de l'ovule (indiquée par un ovule noir non transparent), un indicateur de toxicité létale puisqu'il provoque la mort de l'embryon. À 24 h post-fécondation, les anomalies de l'embryon étaient principalement liées à un retard de développement des cellules pigmentées du point oculaire et au développement d'une queue anormale sans extension. Le retard de développement des taches oculaires est un indicateur de toxicité non létale et ne provoque pas nécessairement la mort embryonnaire. L'absence d'extension de la queue est un indicateur de létalité, puisqu'elle entraîne la perte de la capacité d'éclosion à partir du chorion. A 48 h post-fécondation, le développement normal a été retardé et une flexion de la moelle épinière ainsi qu'une arythmie ont été mises en évidence. À 72 h post-fécondation et 96 h post-fécondation, lorsque l'éclosion était presque terminée, les malformations suivantes ont été observées : flexion de la queue, œdème péricardique et absence de vessie. Dans une telle situation, une partie des embryons ne parvenaient pas à briser le chorion suite à l'exposition (Lin *et al.*, 2013).

Quelques données sont également disponibles chez la femme. Speert (1943) a cherché à évaluer la capacité de la sulfadiazine à être transférée jusqu'au fœtus à travers le placenta. Dans cette étude, une série de cinq patientes a reçu 5 g de sulfadiazine au début de l'accouchement par voie orale. L'accouchement a eu lieu dans chaque cas entre 2 et 5 h plus tard. La présence de la molécule dans le sang du cordon ombilical et dans le liquide amniotique a révélé le passage de la molécule au travers du placenta. Cependant, l'accouchement modifie l'absorption par voie orale et ici, l'absorption était faible. Ainsi, les taux sanguins maternels en sulfadiazine étaient très faible ce

qui a pu entraîner des concentrations en sulfadiazine proportionnellement basses dans la circulation fœtale (Speert, 1943).

De ce fait, la même expérience a été renouvelée sur une série de onze patientes qui ont cette fois reçu 5 g de sulfadiazine par voie intraveineuse à des intervalles variant entre 30 minutes et 8 h et 30 minutes avant l'accouchement. Une concentration immédiate maternelle importante a été détectée et dans les 30 minutes, la concentration fœtale atteignait la moitié de la valeur de la concentration maternelle. La molécule a disparu très lentement de la circulation maternelle pendant les 8 h suivantes et restait à un niveau globalement constant dans la circulation fœtale. La sulfadiazine était également passée dans le liquide amniotique, mais elle s'y trouvait généralement en plus faible concentration que dans la circulation fœtale. Le fait que la concentration de sulfadiazine dans le liquide amniotique n'était pas supérieure à celle du sang fœtal peut s'expliquer par l'extraction plus lente de ce médicament par les reins du fœtus (Speert, 1943).

Dans une analyse de dossiers hospitaliers, Baskin et al. (1980) ont examiné les dossiers de 117 naissances vivantes de 103 femmes atteintes de cardiopathie rhumatismale. Quatre-vingt-quatorze nourrissons étaient nés de femmes recevant de la sulfadiazine et 23 nourrissons de femmes recevant de la pénicilline contre le rhumatisme articulaire aigu. L'incidence de prématurité était équivalente entre les groupes traités à la sulfadiazine ou à la pénicilline et celle de la population générale du Grady Memorial Hospital. Aucune différence de survenue de néomortalité n'a été mise en évidence entre les deux groupes et la population générale de l'hôpital. Aucun des 117 nourrissons témoins n'a présenté de signes d'ictère au cours de leur hospitalisation à la naissance. 9 nourrissons ont développé un ictère pendant cette période ; tous étaient nés de femmes recevant de la sulfadiazine. Sept de ces nourrissons présentaient un ictère "physiologique" qui s'était résorbé en quelques jours sans traitement. L'incidence de l'ictère physiologique chez les nourrissons de femmes ayant reçu un traitement à base de sulfadiazine pendant la grossesse n'était pas supérieure à celle des autres nouveau-nés (Baskin *et al.*, 1980).

Concernant la sulfadiazine, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, la molécule traverse le placenta. Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence *in vivo* chez la femme mais un effet tératogène est suspecté *in vitro* chez le poulet et le poisson.

- **Sulfaméthoxypyridazine**

Quelques données sont disponibles chez la femme concernant la sécurité d'emploi de la **sulfaméthoxypyridazine** (Tableau 23) au cours de la gestation.

Le dossier EPARS du Septotryl® n'est pas disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Des données sont disponibles chez la femme. Dans l'étude de Ziai et Finland (1957), après administration par voie orale d'une dose unique de 2 g de sulfaméthoxypyridazine à 10 mères en cours d'accouchement, la molécule a été retrouvée dans le sang du cordon ombilical à une valeur équivalente à 85% en moyenne de la concentration maternelle. Ainsi, la sulfaméthoxypyridazine a traversé le placenta et a atteint un niveau presque équivalent entre la circulation maternelle et fœtale (Ziai et Finland, 1957).

Dans une étude rétrospective chez la femme, Czeizel et al. (2004) ont comparé des enfants présentant des anomalies congénitales à des témoins appariés n'en présentant pas. L'analyse des

cas et des témoins appariés a révélé un taux plus élevé de malformations cardiovasculaires et de pieds bots chez les enfants nés de mères ayant reçu un traitement aux sulfamides au cours des 2^e et 3^e mois de grossesse. Aucune association significative n'a été trouvée entre les différentes malformations et la sulfaméthoxyypyridazine. Il convient de noter le faible nombre de cas traités avec cette molécule (Czeizel *et al.*, 2004a).

Concernant la sulfaméthoxyypyridazine, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, la molécule atteint le fœtus en subissant un transfert incomplet mais les données sont rares à inexistantes et ne permettent pas de conclure sur le risque d'utiliser la molécule au cours de la gestation. La seule étude disponible ne rapporte pas d'effet tératogène de la molécule chez la femme.

- **Sulfadimidine ou sulfaméthazine**

Des données concernant la sécurité d'emploi de la **sulfadimidine** (Tableau 24) au cours de la gestation sont disponibles chez le poisson et la femme.

Le dossier EPARS de l'Amphoprim® n'est pas disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Une étude *in vitro* a été réalisée par Lin *et al.* (2013) afin d'évaluer le potentiel tératogène de la sulfaméthazine sur des embryons de poissons. Des groupes de 30 embryons ont été mis en culture pendant 96 h post-fertilisation avec différentes concentrations en sulfaméthazine. A faible concentration (0,001mg/L et 0,1mg/L), aucune différence significative entre les échantillons et les groupes témoins en termes d'éclosion n'a été notée alors qu'une baisse significative de l'éclosion a été notée à une concentration plus élevée (1 mg/L). Aux concentrations d'exposition de 0,001 mg/L à 0,1 mg/L, aucune différence évidente dans la mortalité embryonnaire n'a été notée mais une augmentation de la létalité (15,00%) a été mise en évidence à la concentration d'1 mg/L. L'augmentation des concentrations d'exposition a entraîné une réduction de l'intervalle entre deux mouvements spontanés et une baisse de la fréquence cardiaque. Pendant le processus d'exposition, la fréquence des malformations a augmenté avec le temps d'exposition. À 8 h post-fertilisation, les embryons présentaient principalement un développement anormal du sac vitellin et une coagulation de l'ovule (indiquée par un ovule noir non transparent), un indicateur de toxicité létale puisqu'il provoque la mort de l'embryon. À 24 h post-fertilisation, les anomalies de l'embryon étaient principalement liées à un retard de développement des cellules pigmentées du point oculaire et au développement d'une queue anormale sans extension. Le retard de développement des taches oculaires est un indicateur de toxicité non létale et ne provoque pas nécessairement la mort embryonnaire. L'absence de d'extension de la queue est un indicateur de létalité, puisqu'elle entraîne la perte de la capacité d'éclosion à partir du chorion. A 48 h post-fertilisation, le développement normal a été retardé. De plus, une flexion de la moelle épinière et une arythmie ont été visualisées. À 72 h post-fertilisation et 96 h post-fertilisation, lorsque l'éclosion était presque terminée, les malformations suivantes ont été observées : flexion de la queue à différents niveaux, œdème péricardique et absence de vessie. Dans une telle situation, certains embryons ne parvenaient pas à briser le chorion en raison des effets des sulfamides (Lin *et al.*, 2013).

Le potentiel tératogène chez l'humain de l'association triméthoprime-sulfamide avec deux sulfamides différents dont la sulfaméthazine a été étudié par appariement d'enfants présentant des anomalies congénitales et d'enfants sains nés entre 1980 et 1996. Le traitement par l'association

triméthoprim-sulfaméthazine pendant la grossesse a augmenté le risque de malformations cardiovasculaires lors d'un traitement au cours du deuxième ou troisième mois de la grossesse (Czeizel *et al.*, 2001b).

Dans une étude rétrospective chez la femme, Czeizel *et al.* (2004) ont comparé des enfants présentant des anomalies congénitales à leurs témoins appariés ne présentant pas d'anomalies congénitales dans le grand ensemble de données de la surveillance cas-témoins hongroise des anomalies congénitales entre 1980 et 1996. L'analyse des cas et des témoins appariés a révélé un taux plus élevé de malformations cardiovasculaires et de pieds bots chez les enfants nés de mères ayant reçu un traitement aux sulfamides au cours des deuxième et troisième mois de grossesse. L'analyse détaillée des différents sulfamides n'a pas montré d'association significative entre le traitement à base de sulfaméthazine et la survenue d'anomalies congénitales (Czeizel *et al.*, 2004a).

Concernant la sulfadimidine, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, *in vitro*, la sulfaméthazine serait embryotoxique et tératogène chez des embryons de poissons mais les informations *in vivo* sont contradictoires. Une étude semblerait montrer une association entre les malformations cardiovasculaires et la sulfaméthazine alors qu'une autre n'a pas levé de suspicion vis-à-vis du caractère tératogène de la molécule.

- **Sulfaméthoxazole**

Des données sont disponibles concernant la sécurité d'emploi du **sulfaméthoxazole** (Tableau 25) au cours de la gestation chez le poisson, des rongeurs et la femme. Toutefois, des données contradictoires sont obtenues.

Les dossiers EPARS des molécules contenant du sulfaméthoxazole et étant à destination de l'espèce canine ne sont pas disponibles sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Chez le poisson, une étude *in vitro* a été réalisée par Lin *et al.* (2013) afin d'évaluer le potentiel tératogène du sulfaméthoxazole sur les embryons en culture. Des groupes de 30 embryons ont été mis en culture pendant 96 h post-fertilisation avec différentes concentrations de sulfaméthoxazole. L'augmentation des concentrations d'exposition a entraîné une réduction de l'intervalle entre deux mouvements spontanés et une baisse de la fréquence cardiaque. Une augmentation de la létalité (13,10%) a été mise en évidence à la concentration d'1 mg/L. Après exposition à la concentration de 1 mg/L, l'incidence de déformations n'a augmenté que de 15,2%, il y avait cependant des différences significatives dans le taux d'anomalies morphologiques à des concentrations comprises entre 0,01 et 1 mg/L. La fréquence des malformations a augmenté avec le temps d'exposition. À 8 h post-fertilisation, les embryons présentaient principalement un développement anormal du sac vitellin et une coagulation de l'ovule (indiquée par un ovule noir non transparent), un indicateur de toxicité létale puisqu'il provoque la mort de l'embryon. À 24 h post-fertilisation, ils présentaient principalement un retard de développement des cellules pigmentées du point oculaire et une queue anormale sans extension. Le retard de développement des taches oculaires est un indicateur de toxicité non létale car il ne provoque pas nécessairement la mort embryonnaire. En revanche, l'absence d'extension de la queue est un indicateur de létalité, puisqu'elle entraîne la perte de la capacité d'éclosion à partir du chorion. A 48 h post-fertilisation, le développement normal a été retardé et certains embryons ont présenté une flexion de la moelle

épinière et une arythmie. À 72 h post-fertilisation et 96 h post-fertilisation, lorsque l'éclosion était presque terminée, les malformations suivantes ont été observées : flexion de la queue à différents niveaux, œdème péricardique et une absence de vessie. Dans une telle situation, certains embryons ne parvenaient pas à briser le chorion (Lin *et al.*, 2013).

Chez la souris, différentes études ont été réalisées pour évaluer l'impact d'un traitement combiné sulfaméthoxazole-triméthoprimine lors de la gestation. Dans l'étude de Rao *et al.* (1998), l'association sulfaméthoxazole-triméthoprimine a été administrée par voie orale à des souris à des doses de 1 000, 2 000 ou 3 000 mg/kg à différents moments de la reproduction afin d'évaluer l'impact du traitement sur le comportement d'accouplement, la fécondation et l'implantation mais aussi sur l'organogenèse. Le traitement a entraîné de la mortinatalité, une réduction du nombre de portées, une diminution de la taille des portées et du poids des petits, ainsi qu'une augmentation du nombre de petits mourant entre le 1^{er} et le 4^e jour de vie. Chez toutes les femelles traitées à la dose de 2 000 mg/kg au cours de l'organogenèse, 100% des fœtus présentaient une fente palatine (Rao *et al.*, 1998).

Dans l'étude de Arshad *et al.* (2018), des souris ont reçu du 6^e au 12^e jour de gestation l'association sulfaméthoxazole- triméthoprimine à la dose de 0, 4,10, 8,33, 16,66 µg/g par voie orale afin d'évaluer les effets secondaires potentiels de ce traitement utilisé au cours de la gestation. L'analyse des fœtus au 18^e jour de gestation a révélé que l'association antibiotique a provoqué des anomalies morphologiques telles que des hémorragies cutanées, des microphthalmies, des déformations des membres, des hygromas, des cyphoses, des modifications de la longueur et de la courbure de la queue ainsi que des kystes abdominaux à toutes les doses de traitement. Une augmentation dose-dépendante de la résorption fœtale et des retards de croissance, démontrée par l'altération significative des paramètres morphométriques (circonférence de la tête, circonférence des yeux, taille des membres antérieurs et postérieurs, longueur de la queue et poids), a également été mise en évidence. Ainsi, dans cette étude, le triméthoprimine-sulfaméthoxazole a un potentiel tératogène et embryotoxique significatif (Arshad *et al.*, 2018).

Enfin, des données chez la femme sont disponibles concernant la sécurité d'emploi de cet antibiotique au cours de la grossesse. Dans l'étude d'Ochoa (1971), l'association sulfaméthoxazole -triméthoprimine a été administrée à une série de 120 femmes enceintes présentant une bactériurie. Dix d'entre elles ont été traitées au cours du premier trimestre. Aucune preuve tératogène n'a été obtenue (Ochoa, 1971).

Dans un cas clinique rapporté par Ochoa (1971), une femme de 30 ans présentant un mycétome actinomycétique du pied gauche depuis 11 ans, a été traitée par cette association sans interruption pendant 14 mois, son traitement ayant commencé six mois avant la grossesse. Elle avait été traitée par différentes combinaisons de traitement mais en raison d'une mauvaise réponse thérapeutique, en octobre 1966, elle a commencé à prendre 400 mg de sulfaméthoxazole et 80 mg de triméthoprimine toutes les 12 h. En avril 1969, elle était tombée enceinte mais ne l'a pas signalé et a continué à prendre la combinaison médicamenteuse jusqu'au 23 août. À cette date, ses lésions étaient cliniquement guéries et la dose a été réduite de moitié. Le 9 décembre, la patiente a informé le personnel soignant du fait qu'elle était enceinte et l'administration du médicament a été arrêtée. En janvier 1970, un enfant en bonne santé et sans anomalie congénitale était né ; l'enfant a grandi normalement et la mère n'a montré aucune récurrence du mycétome (Ochoa, 1971).

Des études rétrospectives à plus grande échelle ont été réalisées par la suite. L'équipe de Czeizel (1990) a cherché à évaluer l'effet tératogène possible du co-trimoxazole (sulfaméthoxazole et triméthoprime) dans la population hongroise. Pendant la période d'étude de 1980 à 1984, 1,25 % des femmes enceintes qui ont eu des bébés en bonne santé (groupe témoin négatif) ont été traitées au cotrimoxazole pendant leur grossesse alors que cela concernait 2,31 % de celles qui ont eu des bébés présentant des anomalies congénitales. L'analyse cas-témoins a montré une augmentation significative de l'utilisation du cotrimoxazole uniquement dans certains groupes d'individus présentant des anomalies congénitales : fente labiale ; fente palatine et d'hypospadias. Ces données étaient en accord avec les données de Rao et al. (1998) citées plus tôt. Cependant, la consommation de médicaments n'était pas plus élevée pendant la période critique dans l'un ou l'autre des groupes d'anomalies congénitales ce qui était peu en faveur du caractère tératogène du cotrimoxazole (Czeizel, 1990). L'auteur a conclu que le cotrimoxazole ne présentait pas de caractère tératogène.

Ces résultats vont à l'encontre de ceux qu'il obtiendra quelques années plus tard. L'étude précédente a été étendue jusqu'en 1996. Ainsi, le potentiel tératogène chez l'humain de l'association triméthoprime-sulfamide avec deux sulfamides différents (sulfaméthoxazole et sulfaméthazine) a été étudié par appariement d'enfants présentant des anomalies congénitales et d'enfants sains nés en 1980 et 1996. Un taux plus élevé de malformations cardiovasculaires et d'anomalies congénitales multiples incluant des anomalies urinaires et cardiovasculaires, a été associé au traitement triméthoprime-sulfaméthoxazole ce qui laisse supposer un caractère tératogène de l'association (Czeizel *et al.*, 2001b).

Muanda et al. (2018) ont réalisé une étude rétrospective se basant sur la cohorte des grossesses du Québec soit 77 429 grossesses dont 7 039 ayant abouti à un avortement spontané et 70 390 grossesses témoins afin d'évaluer l'impact de l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime sur la survenue d'avortements spontanés. Après appariement d'un avortement spontané avec 10 témoins selon l'année de grossesse et l'âge gestationnel et après ajustement pour tenir compte des facteurs de confusion potentiels, l'exposition au sulfaméthoxazole-triméthoprime était associée à un risque accru d'avortements spontanés. Des résultats similaires ont été trouvés après contrôle du biais d'indication (Muanda *et al.*, 2018).

Concernant le sulfaméthoxazole, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, toutes les données ne sont pas concordantes mais plusieurs articles sont en faveur du caractère tératogène de l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole et certains évoquent même un caractère embryotoxique. Au vu des résultats, le traitement au cours de la gestation n'est pas recommandé.

E. Les quinolones et fluoroquinolones

• *Marbofloxacin*

La **marbofloxacin** (Tableau 26) est un antibiotique critique dont l'utilisation au cours de la gestation n'est pas recommandée pour les deux spécialités à usage topique auriculaire.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la marbofloxacin et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

De plus, aucun article cherchant à évaluer le caractère embryotoxique ou tératogène de la marbofloxacin n'a été recueilli.

Concernant la marbofloxacin, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, aucune donnée n'est disponible concernant la sécurité d'emploi de la marbofloxacin au cours de la gestation.

- **Enrofloxacin**

La sécurité d'emploi de l'**enrofloxacin** (Tableau 27) au cours de la gestation a été évaluée chez le poisson, le rat, la jument et la chienne.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de l'enrofloxacin et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Chez le poisson, une étude *in vitro* a été réalisée par Özhan Turhan (2021) afin d'évaluer les effets de l'exposition à l'enrofloxacin sur des embryons. De ce fait, les embryons ont été exposés à des concentrations variables d'enrofloxacin allant de 17,56 à 300 mg/L pendant 96 h post-fécondation. Pendant cette période, les taux de survie et les malformations corporelles ont été évalués, révélant que l'antibiotique était tératogène et embryotoxique pour les embryons de poisson. En effet, des malformations de la queue, une courbure de la colonne vertébrale anormale, un œdème péricardique ou encore un œdème du sac vitellin ont été observés à partir d'une concentration de 88,8 mg/L d'enrofloxacin. Un effet inhibiteur de l'antibiotique sur la croissance a été observé à partir de la dose de 59,26 mg/L (Özhan Turhan, 2021).

Dans une revue de la littérature, Babaahmady et Khosravi (2011), ont rapporté une étude de tératogénicité menée chez le rat par Altreuther en 1987. Après un traitement quotidien de 6 à 15 rates gestantes du 6^e au 15^e jour de gestation avec de l'enrofloxacin à la dose de 0, 50, 210 ou 875 mg/kg, l'enrofloxacin n'était pas tératogène bien que des effets embryotoxiques comme une diminution du poids des fœtus et une réduction de leur taille ont été observés aux doses maternotoxiques de 210 et 875 mg/kg. Dans une autre étude, l'utilisation d'enrofloxacin à la dose de 50 mg/kg a été tolérée sans aucun effet indésirable sur les femelles ou sur leur progéniture (Babaahmady et Khosravi, 2011).

L'étude de Al-Musawy et al. (2011) a été conçue pour étudier l'éventuelle foetotoxicité et tératogénicité de l'enrofloxacin chez le rat. Vingt rates gestantes ont servi de témoins tandis que 20 autres ont reçu de l'enrofloxacin à la dose de 750 mg/kg/j. Le traitement a été poursuivi du 1^{er} au 15^e jour de gestation. Dix animaux de chaque groupe ont été sacrifiés au 15^e jour de gestation alors que les 10 autres ont pu mettre bas. L'enrofloxacin a significativement réduit la durée de gestation et a significativement augmenté le taux de pertes et de résorptions fœtales. La taille des portées était significativement diminuée suite au traitement à base d'enrofloxacin et les fœtus étaient moins lourds après comparaison de la progéniture du groupe témoin et au 15^e jour de gestation. De plus, un retard dans le processus de chondrogenèse et d'ossification des vertèbres par rapport aux embryons du groupe témoin a pu être observé chez la progéniture issue de mères traitées à l'enrofloxacin. D'ailleurs, après la mise-bas, contrairement à la progéniture du groupe témoin, les petits de mères traitées à l'enrofloxacin présentaient des malformations squelettiques (Al-Musawy et al., 2011).

De nombreuses études menées par Ellerbrock et al. ont été menées dans l'objectif d'évaluer la tératogénicité de l'enrofloxaciné notamment vis-à-vis des cartilages des fœtus dans l'espèce équine.

En 2019, cette équipe a étudié 12 gestations provenant de neuf juments en bonne santé et réparties en deux groupes : un groupe de 7 juments non traitées et un groupe de juments traitées à la dose de 7,5 mg/kg d'enrofloxaciné par voie orale pendant 14 jours entre le 46^e et le 60^e jour de gestation. L'avortement a été induit 24 h après la dernière dose d'enrofloxaciné. Toutes les juments ont eu des examens physiques sans anomalie pendant la période de traitement, et aucun effet secondaire n'a été observé suite à l'administration orale d'enrofloxaciné. Il n'y avait pas de différence dans la durée de la gestation entre les juments traitées et les juments témoins. L'enrofloxaciné était détectable dans les liquides amniotique et allantoïque au moment de l'avortement mais aussi 24-48 h après la dernière dose de traitement, témoignant ainsi du passage transplacentaire de la molécule. Aucune différence n'a été notée dans les caractéristiques histologiques des cartilages des membres antérieurs et postérieurs, du cœur, des reins, des poumons, du foie ou de la rate entre les fœtus des groupes expérimentaux témoin et exposé à l'enrofloxaciné. Une teneur équivalente en protéoglycanes, en collagène ou en fibres musculaires des membres fœtaux était retrouvée dans les deux groupes. Le stade de développement et d'ossification des os des membres était comparable entre les groupes (Ellerbrock et al., 2019a).

Cette équipe a réalisé une autre étude en 2019. Le traitement était ici de 5 ou de 10 mg/kg d'enrofloxaciné pendant 11 jours à partir du 260^e jour de gestation. Le traitement n'a pas provoqué de toxicité systémique chez les mères. Par chromatographie liquide et spectrométrie de masse, le passage de l'enrofloxaciné à ce stade de la gestation à travers le placenta et sa capacité à atteindre la circulation fœtale ont été confirmés. L'enrofloxaciné et la ciprofloxacine ont atteint les concentrations minimales inhibitrices de pathogènes communs dans tous les fluides recueillis. Le cartilage articulaire du fœtus a été examiné macroscopiquement et histologiquement à la recherche de lésions mais l'administration d'enrofloxaciné aux doses recommandées n'a pas entraîné de lésions cartilagineuses macroscopiques ou microscopiques chez les fœtus (Ellerbrock et al., 2019b).

En 2020, la même étude a été réalisée avec des juments au 280^e jour de gestation au moment du début de traitement à base d'enrofloxaciné à la dose de 7,5 ou 15 mg/kg pendant 14 jours. Dans cette étude, les analyses s'étaient portées sur l'évaluation de la résistance des cartilages et des tendons des poulains. Les juments ont pu pouliner et la progéniture a été maintenue au pâturage pendant cinq semaines avant d'être sacrifiée. Les examens macroscopique et microscopique de leur cartilage articulaire ainsi que leurs tendons extenseurs et fléchisseurs n'étaient pas différents entre les groupes. La résistance des tendons a été testée en les chargeant jusqu'à la rupture. La résistance à la traction était plus grande dans les tendons postérieurs que dans les tendons antérieurs, mais aucune différence n'a été constatée entre les poulains nés de juments traitées et de juments témoins. Ainsi, l'administration d'enrofloxaciné aux doses recommandées en fin de gestation n'a pas entraîné de lésions cartilagineuses ni de boiterie clinique chez les poulains âgés de 5 semaines. En effet, des modifications ostéochondrales étaient présentes à la fois chez les poulains nés de juments traitées à l'enrofloxaciné et chez les poulains témoins (Ellerbrock et al., 2020).

En 2021, Ellerbrock et al. (2021) ont utilisé l'IRM, les tests biomécaniques et l'expression génétique des chondrocytes pour évaluer les membres des poulains exposés à l'enrofloxaciné au cours du 3^e trimestre de la gestation selon les mêmes modalités que dans l'étude précédente.

Comme dans les études précédentes, aucune différence liée au traitement n'a été mise en évidence. Il convient de noter la faible taille de l'échantillon et le manque de suivi à long terme dans ces études (Ellerbrock et al., 2021).

La sécurité d'utilisation de l'enrofloxacin au cours de la gestation chez la chatte n'a pas été établie (Plumb, 2008).

Enfin, « la sécurité de l'enrofloxacin a été étudiée chez la chienne en gestation. Les chiennes reproductrices, gestantes et allaitantes recevant jusqu'à 15 mg/kg par jour n'ont présenté aucun effet lié au traitement. Cependant, en raison des risques d'anomalies du cartilage chez les jeunes animaux, l'utilisation des fluoroquinolones n'est généralement pas recommandée pendant la gestation, sauf si les avantages du traitement l'emportent clairement sur les inconvénients » (Plumb, 2008).

Concernant l'enrofloxacin, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, les traitements à base de fluoroquinolones sont souvent considérés comme contre-indiqués pendant la gestation. Pourtant, de nombreuses études chez la jument ne montrent pas d'induction d'altérations ostéochondrales des poulains issues de mères traitées à l'enrofloxacin. Bien que la molécule soit tératogène et embryotoxique chez les rongeurs, ces effets n'ont pas été montrés chez la chienne gestante.

- ***Orbifloxacin***

Aucun article, concernant la sécurité d'emploi de l'**orbifloxacin** (Tableau 28) au cours de la gestation n'a été trouvé.

Le dossier EPARS du Posatex® est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a). Ce dossier a rapporté deux études de toxicité pour la reproduction qui ont été menées chez le rat avec de l'orbifloxacin administrée par voie orale. Des effets sur les paramètres prénataux et/ou néonataux ont été observés à des doses maternotoxiques. Quatre études évaluant le développement embryonnaire ou le caractère foetotoxique de l'orbifloxacin ont été menées (2 chez le rat et 2 chez le lapin). Aucun signe de tératogénicité n'a été observé. Une embryo/foetotoxicité a été observée chez le rat et le lapin à des doses maternotoxiques uniquement (EMA, 2008b)

Concernant l'orbifloxacin, au 05/10/22, 1 121 événements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine dont 3 concernent l'appareil reproducteur et 2 sont survenus du fait du traitement pendant la gestation : 2 cas d'anomalies congénitales (EMA, 2022).

En conclusion, les études menées chez le rat et le lapin n'ont révélé aucun caractère embryotoxique et tératogène à des doses moindres que les doses maternotoxiques.

- ***Pradofloxacin***

Aucun article, concernant la sécurité d'emploi de la **pradofloxacin** (Tableau 29) au cours de la gestation n'a été trouvé.

Le dossier EPARS du Veraflox® est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Une étude sur une génération a été rapportée dans ce dossier EPARS. Des doses de 0, 100, 500 et 2 500 ppm ont été administrées à des rats mâles et femelles via leur alimentation. Aucun effet

n'a été observé sur la reproduction et les paramètres mesurés sur la progéniture jusqu'à une dose de 2 500 ppm (EMA, 2007).

Concernant la pradofloxacin, au 05/10/22, 39 événements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine dont 2 concernent l'appareil reproducteur mais aucun ne concerne un traitement réalisé au cours de la gestation (EMA, 2022).

En conclusion, les résultats de l'étude menée chez le rat n'ont montré aucun effet embryotoxique ou tératogène de la molécule jusqu'à une dose de 2 500 ppm. Aucune autre donnée n'est disponible.

F. Les polypeptidiques

• Polymyxine B

La sécurité d'emploi de la **polymyxine** (Tableau 30) au cours de la gestation a été évaluée chez la souris et la femme. Toutefois, peu de données sont disponibles.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la polymyxine B et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Les potentiels effets de la polymyxine B sur la gestation ont été évalués chez la souris. Dans l'étude de Jaiswal et al. (2011), les effets de l'antibiotique sur l'implantation embryonnaire, sur l'utérus gestant ainsi que ses effets embryotoxiques ont été recherchés. Après évaluation du cycle de reproduction, les femelles en pro-œstrus ont été accouplées avec un mâle de fertilité prouvée puis un bouchon vaginal a été recherché pour attester de la survenue du coït. Pour évaluer l'effet sur l'implantation du traitement, les femelles ont été divisées en deux groupes qui ont reçu respectivement une dose unique de 100 µL de solution saline ou 100 µg de polymyxine B par voie intra-péritonéale dès que le bouchon vaginal a été détecté donc au premier jour de gestation. L'évaluation du nombre de sites d'implantation a été réalisée au 6^e jour de gestation et n'a révélé aucune différence significative entre les animaux témoins et les animaux traités avec de la polymyxine B. Ainsi, aucun effet de la polymyxine B n'a été remarqué sur l'implantation (Jaiswal *et al.*, 2011).

Dans une étude de cette même équipe, pour évaluer les effets sur la gestation en post-implantation, les femelles gestantes ont été divisées en cinq groupes de 6 individus qui ont reçu respectivement 100 µL de solution saline ou 5, 25, 50 ou 100 µg de polymyxine B par voie intra-péritonéale au 1^{er} jour de gestation. Les effets ont été évalués aux 10^e et 15^e jour de gestation. De plus, cinq femelles du groupe témoin et du groupe traité à la dose de 100 µg de polymyxine ont été amenées jusqu'à la mise-bas afin d'évaluer les impacts de la polymyxine sur le développement. Au 10^e jour de gestation, aucune différence significative sur le nombre de sacs gestationnels n'était présente et au 15^e jour de gestation, un nombre significativement plus faible de sacs gestationnels normaux a été observé chez les animaux traités à la dose de 100 µg de polymyxine B. De plus, le nombre de sacs gestationnels était réduit dans tous les groupes de manière dose-dépendante bien que cela n'atteignait pas la significativité. Au moment de la parturition, aucun petit n'a été obtenu de mères traitées à la plus forte dose de polymyxine alors que les mères témoins ont mis bas des petits normaux en apparence. En l'absence d'impact sur l'implantation, cette dernière donnée suggérait que les sacs gestationnels des mères traitées à la dose de 100 µg de polymyxine, initialement normaux au 10^e jour de gestation, ont subi une résorption post-implantatoire. Des effets négatifs sur le déroulé de la gestation ont donc été suspectés suite à cette étude (Jaiswal *et al.*, 2011).

Une autre étude de la même équipe a été réalisée pour évaluer les effets embryotoxiques de la polymyxine B. Dans cette étude, les femelles gestantes ont été divisées en six groupes de quatre animaux chacun. Les groupes ont reçu respectivement une solution saline uniquement, du LPS (5 µg/animal) uniquement ou du LPS et de la polymyxine B à différentes doses (25, 50, 100 µg/animal) par voie intra-péritonéale au 1^{er} jour de gestation. De même que dans l'expérience précédente, cinq femelles des groupes traitées avec une solution saline, du LPS ou une combinaison de LPS et de polymyxine B à la plus faible dose ont été amenées jusqu'à la mise-bas. Au 15^e jour de gestation, le développement des sacs gestationnels était normal sans aucun signe de mortalité embryonnaire ou de résorption chez les témoins, mais le nombre de sacs gestationnels présentant un développement normal était grandement réduit chez les mères traitées au LPS. Le pourcentage de sacs gestationnels normaux était équivalent à celui des animaux témoins lorsque les animaux ont reçu une combinaison de LPS et de 25 µg de polymyxine B mais significativement réduit dans les autres groupes. La présente étude a montré que l'effet embryotoxique du LPS pouvait être prévenu de façon significative avec la dose de 25 µg de polymyxine B. Pour les femelles amenées jusqu'à la mise-bas, aucune différence significative n'a été observée dans le nombre de petits récupérés entre le groupe témoin et le groupe ayant reçu du LPS et de la polymyxine B à la dose de 25 µg. Ces observations ont montré que le traitement des animaux avec 25 µg de polymyxine B pouvait protéger contre l'effet embryotoxique du LPS. Cependant, les autres doses testées, plus faibles et plus élevées, de polymyxine B avec du LPS n'ont pas permis de prévenir les pourcentages élevés de perte fœtale ce qui pourrait résulter de l'effet embryotoxique du LPS, de la polymyxine B ou des deux (Jaiswal *et al.*, 2011).

Par la suite, l'analyse histologique de l'utérus récupéré chez les animaux traités par du LPS et de la polymyxine B a été réalisée au 15^e jour de gestation pour évaluer l'état de développement des fœtus et son interaction avec l'épithélium utérin. Les coupes transversales des cornes utérines récupérées chez les animaux traités avec 25 ou 100 µg de polymyxine B montraient des déciduas (endomètre maternel) réduites avec aucune à quelques glandes dégénérées. Les villosités déciduales était réduite chez le groupe traité à la plus forte dose de polymyxine B par rapport à ceux ayant reçu 25 µg. Les membranes fœtales et les fœtus en développement ne présentaient aucune anomalie lors du traitement à 25 µg mais les coupes des animaux traités à 100 µg ne montraient aucun fœtus en développement (Jaiswal *et al.*, 2011).

Chez la femme, les données concernant un éventuel effet embryotoxique de la polymyxine B sont très limitées même dans les revues de la littérature (Briggs et Freeman, 2015 ; Rigatto *et al.*, 2019). Dans une étude menée par Heinonen *et al.* (1977), sept expositions à la polymyxine B ont été enregistrées au cours du 1^{er} trimestre. Aucune association avec des anomalies congénitales n'a été mise en évidence (Heinonen *et al.*, 1977).

Kazy *et al.* (2005) ont rapporté le cas d'une patiente traitée pendant 7 jours avec 1 000 000 UI de polymyxine B par jour au cours du troisième mois de gestation à cause d'une pyélonéphrite sévère. Cette femme a refusé l'arrêt de gestation et a accouché d'un garçon en bonne santé pesant 3050 g. Seule une hydrocèle a été constatée lors de l'examen néonatal du garçon (Kazy *et al.*, 2005a).

Une étude à plus grande échelle a également été réalisée par Kazy *et al.* (2005). Dans l'ensemble de données de la surveillance cas-témoin hongroise des anomalies congénitales entre 1980 et 1996, sur 22 843 cas (fœtus ou nouveau-nés) présentant des anomalies congénitales, six (0,026 %) avaient des mères ayant reçu un traitement parentéral à la polymyxine B. Ces six enfants

présentaient pour deux d'entre eux des malformations congénitales (cardiovasculaire, anomalie du tube neural, microcéphalie, défaut de réduction des membres, talipes equinovarus). Sur 38 151 nouveau-nés témoins appariés sans anomalies congénitales, 13 témoins (0,034 %) avaient des mères ayant reçu un traitement parentéral à la polymyxine B pendant la grossesse, dont trois au cours du premier trimestre de la gestation. Les nouveau-nés issus de mères témoins ayant reçu un traitement parentéral à la polymyxine B ont présenté une réduction significative du poids moyen à la naissance par rapport au groupe de témoins non traités mais cette réduction n'était plus significative après ajustement sur la parité, l'âge de la mère, son statut socio-professionnel, l'utilisation d'autres médicaments et les maladies maternelles connues (Kazy *et al.*, 2005a).

Ainsi, les résultats ont montré qu'il n'existait aucune preuve de la tératogénicité chez l'homme du traitement parentéral à la polymyxine B. D'ailleurs, la polymyxine B est considérée comme compatible avec la gestation et la lactation notamment en application topique (Briggs et Freeman, 2015). Toutefois, il convient de noter que les données disponibles sont extrêmement limitées.

Concernant la polymyxine B, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, chez la souris, le traitement parentéral à base de polymyxine B n'a pas eu d'effet sur l'implantation mais la molécule a engendré des effets embryotoxiques post-implantatoires réduisant la taille des portées et la viabilité des fœtus. En cas d'infection, la polymyxine B limite l'effet embryotoxique induit par l'infection mais à des doses, trop faibles ou trop fortes, l'embryotoxicité est toujours aussi manifeste. Les données chez l'homme ne témoignent d'aucun caractère tératogène bien que les données soient extrêmement limitées.

- **Colistine**

La sécurité d'emploi de la **colistine** (Tableau 31) au cours de la gestation a été évaluée chez la souris et le rat. Peu de données sont disponibles.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la colistine et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Des études contrôlées ont été menées par Păunescu *et al.* (2007) afin d'évaluer le potentiel effet embryotoxique et tératogène de la colistine chez le rat à différents moments de la gestation. La colistine, administrée sur les trois premiers jours de gestation à la dose de 32,5 mg/kg par voie intramusculaire, a considérablement réduit l'implantation de 56 à 18 % au 3^e jour de gestation. Lorsque les femelles ont atteint le terme, une augmentation de la mortalité sans altération morphologique (longueur et poids) des nouveau-nés a été mise en évidence (Păunescu *et al.*, 2007).

Par la suite, la même équipe a recherché les potentiels effets néfastes de la colistine sur l'organogenèse cette fois-ci chez la souris en administrant l'antibiotique du 10^e au 12^e jour de gestation à la dose de 32,5 mg/kg par voie intramusculaire. Le produit administré au cours du 10^e, 11^e ou 12^e jour de gestation n'a pas induit d'altérations significatives des paramètres étudiés (poids, longueur) chez les petits nés vivants bien que la viabilité était légèrement altérée (Păunescu *et al.*, 2007).

Enfin, de la colistine a été administrée à des souris du 18^e au 19^e jour de gestation à la dose de 32,5 mg/kg par voie intramusculaire sans altération de la viabilité, du poids et la longueur de la progéniture. Les auteurs ont conclu que la colistine n'engendrait pas de malformations congénitales mais une diminution de l'indice de fertilité (voir page 33) et du nombre d'implantations, ce qui fait

que ce produit n'est pas indiqué pour les femelles gestantes dans la première période de gestation (Păunescu *et al.*, 2007).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible concernant la colistine sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, la colistine n'apparaît pas tératogène mais embryotoxique dans les études citées chez le rat et la souris.

G. Les tétracyclines

• Oxytétracycline

La sécurité d'emploi de l'**oxytétracycline** (Tableau 32) au cours de la gestation a été évaluée chez le poisson, la souris, le rat et la femme.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de l'oxytétracycline et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Dans une étude *in vitro* Oliveira *et al.* (2013) ont cherché à évaluer l'impact d'une exposition à l'oxytétracycline sur des embryons de poissons et leur développement. De ce fait, des œufs de poisson zèbre ont été collectés dans les 30 minutes suivant l'accouplement puis, après avoir été examinés pour écarter les œufs non fécondés ou blessés, dix d'entre eux ont été exposés à de l'oxytétracycline à la concentration de 0, 75, 100, 150, 300, 600 ou 900 mg/L. L'oxytétracycline n'a pas induit de toxicité aiguë chez les embryons de poissons au cours des 96 h d'exposition bien qu'elle retardait le processus d'éclosion des embryons exposés. En effet, après 72 h d'exposition plus de 95% des embryons témoins ont éclos contre seulement 30% des embryons exposés à l'oxytétracycline. Les malformations étaient plus fréquentes chez les embryons exposés (Oliveira *et al.*, 2013).

Des études *in vivo* ont également été réalisées notamment chez les rongeurs. Morrissey *et al.* (1986) ont réalisé une étude chez la souris et une étude chez le rat.

Dans l'étude de Morrissey *et al.* (1986) menée chez la souris, des souris ont reçu par gavage de l'oxytétracycline du 6^e au 15^e jour de gestation à la dose de 0, 1 325, 1 670 ou de 2 100 mg/kg/j. De la mortalité était observée dans tous les groupes traités avec de l'oxytétracycline de manière proportionnelle à la dose administrée alors qu'aucun décès n'était déploré dans le groupe témoin. Le poids de l'utérus gravide a été réduit de manière proportionnelle à la dose mais cette différence atteignait seulement la significativité chez le groupe traité à la plus forte dose d'oxytétracycline. Aucun effet du traitement n'a été mis en évidence concernant la viabilité des fœtus, les pertes post-implantatoires (résorptions et fœtus morts) ou le nombre de petits présentant des malformations bien qu'une tendance non significative à la réduction du poids des fœtus était observée à toutes les doses de traitement. Ainsi, l'administration d'oxytétracycline à des souris pendant l'organogenèse a entraîné une toxicité maternelle mais pas de tératogénicité (Morrissey *et al.*, 1986).

Dans l'étude de cette même équipe menée chez le rat, des rates ont reçu par voie orale de l'oxytétracycline du 6^e au 15^e jour de gestation à la dose de 0, 1 200, 1 350 ou 1 500 mg/kg/j. Les résultats confortaient ceux de l'expérience précédente. Comme chez la souris, l'oxytétracycline a induit de la mortalité dans tous les groupes traités à l'oxytétracycline alors qu'aucun décès n'était déploré dans le groupe témoin. Toutefois, une altération significative du gain de poids maternel a été observée à toutes les doses. Comme dans l'étude précédente, aucun effet du traitement n'a été

mis en évidence concernant la viabilité des fœtus, les pertes post-implantatoires (résorptions et fœtus morts) ou le nombre de petits présentant des malformations bien qu'une réduction significative du poids des fœtus était observée à toutes les doses de traitement. Ainsi, l'administration d'oxytétracycline à des rates pendant l'organogenèse a entraîné une toxicité maternelle entraînant une réduction du poids fœtal mais pas de tératogénicité (Morrissey et al., 1986).

Enfin, des données sont disponibles chez la femme.

L'objectif de l'étude de Czeizel et Rockenbauer (2000) était d'étudier le potentiel tératogène chez l'homme d'un traitement oral à base d'oxytétracycline pendant la grossesse. Dans ce but, une analyse par appariement de grossesse ayant abouti à un enfant présentant une ou des anomalies congénitales et de grossesses témoins où les mères ont donné naissance à des enfants sains, a été réalisée. Sur les 38 151 femmes enceintes qui ont eu des bébés sans aucune anomalie pendant la période d'étude, 214 soit 0,6 % ont été traitées par de l'oxytétracycline orale alors que sur les 22 865 femmes enceintes qui ont accouché d'une progéniture présentant des anomalies congénitales, 216 soit 0,9 % ont été traitées par de l'oxytétracycline. Les analyses statistiques ont montré un taux plus élevé de traitement à l'oxytétracycline lors des grossesses du groupe des cas en comparaison avec les grossesses témoins. Les différentes analyses statistiques de l'étude ont montré un taux plus élevé de traitement avec de l'oxytétracycline au cours du 2^e mois de gestation dans les cas d'anomalies du tube neural, de fente palatine et d'anomalies congénitales multiples incluant principalement la combinaison d'anomalies du tube neural et de malformations cardiovasculaires. Ainsi, le traitement à base d'oxytétracycline au cours du 2^e mois de grossesse présentait un risque tératogène pour le fœtus. Il convient de noter que dans cette étude les utilisations d'oxytétracycline seul et combiné à d'autres molécules ont été utilisées et que l'analyse des autres potentiels biais de confusion n'a pas révélé de différence entre les groupes (Czeizel et Rockenbauer, 2000).

Dans leur étude, Puhó et al. (2007) ont cherché à évaluer le risque tératogène de l'oxytétracycline vis-à-vis des fentes palatines postérieures (PCP) et du bec de lièvre (CL/P). La prévalence d'un traitement à base d'oxytétracycline au cours des 2^e et 3^e mois de gestation dans le groupe des cas de fentes orofaciales a été comparée aux données de la population et des témoins malformés. Les groupes CL/P et PCP comprenaient respectivement 1 374 et 601 cas. Sur les 1 374 cas de CL/P, 566 (41,2 %) présentaient une fente labiale uniquement, tandis que 808 (58,8 %) étaient affectés d'une fente labiale et palatine. Six cas de fente labiale et palatine étaient survenus chez des fœtus mort-nés, tandis que toutes les PCP ont été diagnostiquées chez des enfants nés vivants. Au cours de la période d'étude, 2 146 576 naissances totales ont été enregistrées en Hongrie, de sorte que 38 151 témoins sains représentaient 1,8 % des naissances hongroises. Le nombre de témoins malformés était de 20 868. Deux médicaments, l'oxytétracycline et la carbamazépine, ont été utilisés plus fréquemment par les mères des enfants présentant une fente palatine que par les mères des témoins sains et des témoins malformés. Lorsque l'utilisation conjointe d'acide folique était considérée, l'association n'a pas changé entre la survenue de fente palatine et le traitement à base d'oxytétracycline. Il convient de noter que certaines variables maternelles étaient différentes entre les groupes ce qui pourrait avoir été à l'origine d'un biais de confusion (Puhó et al., 2007).

Concernant l'oxytétracycline, au 06/10/22, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible (EMA, 2022).

En conclusion, l'oxytétracycline est suspectée d'être tératogène *in vitro* chez le poisson et *in vivo* chez la femme notamment en ce qui concerne la survenue de bec de lièvre et de fente palatine alors qu'aucune preuve de tératogénicité ou d'embryotoxicité n'a été obtenue chez le rat. Le traitement est déconseillé au cours de la gestation.

- **Doxytétracycline**

La **doxycycline** (Tableau 33) est un antibiotique largement utilisé en médecine vétérinaire. Sa sécurité d'emploi au cours de la gestation a été évaluée chez le rat, le lapin et la femme.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la doxycycline et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a). Les données issues d'études prospectives sont regroupées dans le tableau suivant :

Tableau 9 - Etudes menées chez le rat et le lapin concernant les effets tératogènes ou foetotoxiques de l'emploi de la doxycycline au cours de la gestation

Source	Espèce modèle	Dose	Voie	Durée du traitement	Résultats
(Abd-Allah et Abd El-Rahman, 2021)	21 Rates 7/groupe	5 mg/kg/j 10 mg/kg/j 1 ml eau distillée	Par voie orale	6 ^e au 14 ^e jour de gestation	Dissection au jour 20 de gestation : Diminution du poids des fœtus. Défaut d'ossification sur tous les os testés associés à des os longs raccourcis et déformés. Hématomes multiples. Perte post-implantation augmentée. Dégénérescence et nécrose hépatocytaire chez la mère et les fœtus (histologie). Signes de dommages sur l'ADN (comet assay)
(Siddiqui et Janjua, 2002)	32 rats albinos femelles	8 mg/kg/j Solution saline	Voie intra-péritonéale	8 ^e au 19 ^e jour de gestation puis observation aux jours 15, 16, 17, 18 et 19 de la gestation	Aucun centre d'ossification supplémentaire n'a été observé dans les os (humérus, cubitus, radius, fémur, tibia, péroné) Retard d'apparition des centres d'ossification primaires d'environ 1 jour.
(Claussen et Breuer, 1975)	17 lapines	50 µg/sac	Injection (0,01ml) dans le sac vitellin dans une corne et le solvant contrôle dans l'autre corne	9 ^e jour de gestation	Dissection au 28 ^e jour de gestation : Même nombre d'implantations. Augmentation significative du nombre de résorptions par un facteur 1,7. Augmentation significative du nombre de fœtus malformés par un facteur 4 sans schéma spécifique, même si les malformations multiples semblent plus fréquentes. Poids non significativement et cliniquement différents des fœtus.

Des données issues d'études rétrospectives sont disponibles chez la femme.

Dans l'étude de Czeizel et Rockenbauer (1997), une analyse par appariement entre des enfants présentant des anomalies congénitales et des témoins sains a été réalisée en Hongrie. Sur 32 804 femmes enceintes qui ont eu des enfants sains, 0,19 % ont été traitées par la doxycycline. Sur 18 515 femmes enceintes ayant eu des enfants atteints d'anomalies congénitales, 0,30 % ont été traitées par la doxycycline. La différence d'occurrence de traitement à la doxycycline entre cas index et cas témoins était significative. Par la suite, 24 groupes ont été définis selon l'anomalie congénitale observée et une association significative entre la survenue de l'anomalie congénitale et la réalisation d'un traitement à base de doxycycline était recherchée sur 10 d'entre eux. En considérant la totalité de la période de gestation, un traitement à base de doxycycline était significativement plus fréquent chez les mères dont les enfants présentaient une fente palatine ou un bec de lièvre ou encore une atrésie ou une sténose œsophagienne. Pour le groupe d'enfants atteint d'hypospadias, le taux était proche du seuil significatif. Cependant, aucune différence significative de l'utilisation de la doxycycline dans ces groupes n'a été retrouvée en ne considérant que les 2^e et 3^e trimestres de grossesse. Toutefois, il est à noter que les groupes comportaient très peu d'individus (Czeizel et Rockenbauer, 1997).

Kazy et al. (2007) ont également réalisé une étude rétrospective et ont montré que le traitement à base de doxycycline par voie orale au cours du 1^{er} et du 2^e trimestre de la grossesse entraînait un allongement de la durée de la gestation et une réduction du taux de naissances prématurées. Cependant, les poids moyens à la naissance relatifs à l'âge gestationnel étaient plus faibles après un traitement avec de la doxycycline entre la 31^e et la 34^e semaine de gestation (Kazy et al., 2007).

Dans leur revue systématique de la littérature, Cross et al. (2016), ont conclu que l'utilisation de la doxycycline chez les femmes enceintes et les enfants était plus sécuritaire que l'emploi de la tétracycline. En effet, aucune corrélation entre l'utilisation de la doxycycline et l'existence d'effets tératogènes ou la coloration des dents chez les enfants n'a été mise en évidence (Cross et al., 2016).

Pourtant, en 2017, Muanda et al. (2017) ont mené deux études cas-contrôles sur la base de la Cohorte des grossesses du Québec (1998-2009) et ont observé que l'utilisation de la doxycycline, lorsqu'elle était administrée avant la 20^e semaine de grossesse, était associée à un risque significativement accru d'avortements spontanés et que son utilisation au cours du premier trimestre de grossesse était associé au développement de malformations congénitales majeures du cœur et du système circulatoire (Muanda et al., 2017b ; Muanda et al., 2017a).

Concernant la doxycycline, au 01/10/22, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, des effets embryotoxiques et tératogènes notamment squelettiques sont observés chez les animaux de laboratoire. Bien que les données ne soient pas toutes concordantes chez la femme, le traitement à base de doxycycline est à éviter au cours de la gestation.

- ***Chlortétracycline***

La sécurité d'emploi au cours de la gestation de la **chlortétracycline** (Tableau 34) a été peu évaluée.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la chlortétracycline et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Aucune donnée n'a été recueillie concernant la sécurité d'emploi de la chlortétracycline au cours de la gestation.

Toutefois, étant donné que, dans l'étude d'Eliot et Whitehill (1957), l'antibiotique a été détecté dans des quantités significatives dans les tissus fœtaux prélevés un jour avant le terme sur des rats femelles ayant reçu une alimentation contenant 2 g/kg de nourriture de chlortétracycline, la question de l'impact direct de cette molécule sur le fœtus peut se poser. En revanche, l'antibiotique n'était pas détectable chez les fœtus de rats ayant reçu un régime alimentaire contenant 0,5 g/kg de nourriture (Elliott et Whitehill, 1957).

Concernant la chlortétracycline, au 01/10/22, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, aucune donnée n'est disponible pour évaluer le risque de l'utilisation de la chlortétracycline en cours de gestation.

H. Les phénicolés

• Chloramphénicol

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant du chloramphénicol et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

La sécurité d'emploi au cours de la gestation du **chloramphénicol** (Tableau 35) a été peu évaluée. La sécurité d'emploi du chloramphénicol a été évaluée chez le rat et le lapin et les données sont regroupées dans la figure suivante :

Tableau 10 - Etudes menées chez les rongeurs et les lapins concernant l'emploi du chloramphénicol au cours de la gestation et ses effets négatifs

Source	Modèle	Dose	Administration	Durée traitement	Résultats
(Helöisa et al., 2010)	10 Rates	0,5 mg/kg de chlorure de sodium (contrôle) ou 0,5 mg/kg de chloramphénicol.	Voie intra-musculaire	Du 14 ^e au 17 ^e jour de gestation	Césarienne au 20 ^e jour de gestation pour diagnostic de fente palatine et aucun des fœtus ne présentait de fente palatine. Faible risque d'un effet tératogène favorisant les fentes palatines du chloramphénicol.
(Ngoula et al., 2020)	4 groupes de 6 lapines	Respectivement eau distillée ou 25, 50 ou 75 mg/kg de chloramphénicol.	Voie orale	30 jours avant accouplement et pendant 28 j de gestation.	A la dose de 75 mg/kg : Diminution significative du poids de l'utérus, de la taille et du poids de la portée. Une dose-dépendance non significative de ces effets est observée. Augmentation du nombre de résorptions pré-implantatoires. Pas de malformations majeures physiques visibles. Fusion incomplète entre les os du crâne observées chez les fœtus exposés à des doses entre 50 mg/kg et 75 mg/kg. Toxicité marquée à forte dose uniquement.
(Fritz et Hess, 1971)	Rats, souris et lapins	500, 1000 ou 2000 mg/kg (pour rat et souris), une fois par jour	Par voie orale	Pendant 1 à 10 jours de gestation	Augmentation significative de la mortalité embryonnaire. Augmentation des anomalies de type omphalocèle et hernie ombilicale. Retard de développement squelettique aux doses de 1 000 et 2 000 mg/kg. Toxicité marquée à fortes doses.
(Bertolini et Poggioli, 1981)	Rats	50 mg/kg	Par voie sous-cutanée	7 ^e au 21 ^e jour de gestation puis test d'évitement à 60 jours de la progéniture	Aucun effet sur le déroulé de la gestation, la taille des portées, le poids des fœtus à la naissance et leur prise de poids ultérieure, la mortalité néonatale. Aucune malformation grossière des fœtus Entrave dans l'acquisition d'une réponse d'évitement conditionnée chez la progéniture âgée de 60 jours. Seuil de douleur identique entre les groupes.

Chez la souris, le rat et le lapin, des effets tératogènes ou embryotoxiques ont été observés à fortes doses (supérieures à 75 mg/kg) mais pas à faible dose même en cas de traitements prolongés.

Chez la femme, le transfert placentaire du chloramphénicol a été étudié. Il a été montré par Scott et Warner (1950), que le chloramphénicol administré par voie orale pendant l'accouchement de 12 patientes à la dose de 2 g traversait le placenta et atteignait la circulation fœtale. En effet, le chloramphénicol a été mesuré dans le sang maternel et dans le sang issu du cordon ombilical chez 10 patientes mais la concentration retrouvée dans le sang du cordon était généralement inférieure à celle retrouvée dans la circulation maternelle (Scott et Warner, 1950).

Dans l'étude de Charles (1954), le chloramphénicol était détectable dans le sérum du cordon ombilical 20 h après l'administration du médicament à la dose de 500 mg par voie orale et les concentrations de ce médicament dans le cordon étaient 50 % inférieures aux concentrations maternelles (Charles, 1954)

Toutefois, après administration topique oculaire de cet antibiotique, par chromatographie, Trope et al. (1979) n'ont pas réussi à montrer sa présence dans les urines de 5 enfants dans les 24 h suivant le traitement. Après une administration oculaire, la concentration de chloramphénicol, majoritairement éliminée par voie rénale, n'atteignait pas plus de 0,1 µg/ml dans les urines suggérant ainsi une très faible absorption systémique de l'antibiotique chez l'homme (Trope *et al.*, 1979).

Une étude de cohorte nationale a été menée au Danemark par Thomseth et al. (2015) en incluant toutes les femmes ayant accouché entre 1997 et 2011 dans le pays. Le taux de malformations congénitales était de 3,50 % chez les descendants de mères exposées au chloramphénicol par pommade oculaire ou collyre au cours du premier trimestre de grossesse et de 3,49 % chez ceux de mères non exposées. Aucune association n'a été démontrée entre la distribution de collyre ou pommade oculaire contenant du chloramphénicol au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse et la présence de malformations congénitales majeures chez les enfants (Thomseth et al., 2015).

Ces résultats étaient comparables à ceux d'une étude cas-témoin par appariement menée en Hongrie entre 1980 et 1996 par Czeizel et al. (2000). Dans cette étude, 0,13% des mères dont les enfants étaient sans malformation ont reçu un traitement à base de chloramphénicol par voie orale contre 0,23% des mères dont les enfants présentaient des anomalies congénitales. Cette étude n'a trouvé aucun risque tératogène accru associé à l'utilisation de chloramphénicol par voie orale pendant la grossesse. Des variations d'occurrence de certaines malformations étaient toutefois notées selon le stade de la grossesse et la présence d'un traitement à base de chloramphénicol. Ces variations concernaient l'existence de malformations cardiovasculaires lors d'un traitement à base de chloramphénicol en considérant l'entièreté de la grossesse ou la survenue de cryptorchidie lors d'un traitement à base de chloramphénicol sur le 2^e ou 3^e mois de grossesse (Andrew E. Czeizel *et al.*, 2000).

Toutefois, bien qu'apparemment non toxique pour le fœtus humain, le chloramphénicol doit être utilisé avec prudence proche du terme en humaine. Le syndrome de Gray se serait développé chez les bébés nés de mères traitées au chloramphénicol au cours de la dernière étape de la grossesse (Briggs et Freeman, 2015).

Aucun rapport établissant un lien entre l'utilisation du chloramphénicol et des malformations congénitales n'a été trouvé en humaine (Briggs et Freeman, 2015).

La capacité du chloramphénicol à être absorbé après administration topique a également été évaluée dans l'espèce féline par Conner et Gupta (1973). Dans une étude menée chez le chat, après une administration topique de chloramphénicol à la posologie de 2,7 mg/j toutes les 8 h pendant 21 jours, Conner et Gupta n'ont pas démontré de façon concluante que le chloramphénicol était absorbé par voie systémique. En effet, le 21^e jour, les concentrations plasmatiques ont été mesurées à 0,09 µg/ml (Conner et Gupta, 1973 ; Trope *et al.*, 1979 ; Field *et al.*, 1999 ; Shukla *et al.*, 2011). Ces données laissent supposer que le risque d'exposition foétale est très faible.

Concernant le chloramphénicol, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, au vu des voies d'administration des spécialités autorisées chez le chien, de la dose possiblement absorbée par voie oculaire et du transfert incomplet du chloramphénicol à travers le placenta, le risque tératogène du chloramphénicol apparaît faible. L'absence d'étude sur l'espèce cible ne permet pas d'avoir des certitudes.

- **Florfenicol**

La sécurité d'emploi au cours de la gestation du **florfenicol** (Tableau 36) a été peu évaluée.

Les dossiers EPARS de l'Osumnia® et du Neptra® sont disponibles sur le site de l'EMA (EMA, 2015a). Le florfenicol n'a pas induit de toxicité embryonnaire, de toxicité foétale ou de tératogénéité (EMA, 2014a) mais des doses élevées ont provoqué des effets maternels et un retard d'ossification. Les NOELs pour la toxicité maternelle étaient de 3 mg/kg/j pour les souris et de 4 mg/kg/j pour les rats (EMA, 2019a). Il convient de noter que l'absorption systémique des trois substances actives de l'Osumnia® était de l'ordre du ng/ml, et susceptible de se produire sur 2 à 4 jours après l'administration (EMA, 2014a).

Khaksary Mahabady *et al.* (2016) ont réalisé une étude en 2016 dans le but d'évaluer l'effet tératogène du florfenicol sur le développement squelettique des fœtus de rats. De ce fait, 39 rates gestantes ont reçu respectivement 0, 100, 200, 400 ou 800 mg/kg/j de florfenicol au 8^e et au 10^e jour de gestation par voie intra-péritonéale. Au 20^e jour de gestation, les femelles ont été sacrifiées et les fœtus prélevés. Des malformations squelettiques ont été observées chez la progéniture des groupes de femelles traitées aux deux plus fortes doses. Elles consistaient en des fentes palatines, des malformations du sternum, des réductions de l'ossification des membres antérieurs ou postérieurs. Le nombre de petits présentant des malformations augmentaient avec la dose de florfenicol administrée. Les auteurs ont conclu qu'à très forte dose, le florfenicol pouvait avoir un caractère tératogène notamment vis-à-vis du squelette de la progéniture (Khaksary Mahabady *et al.*, 2016).

Concernant le florfenicol, au 07/10/22, 2 274 évènements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine dont seulement trois cas concernent l'appareil reproducteur et deux concernent la gestation. Sur le même animal, une mortinatalité et une résorption foétale ainsi qu'un cas d'anomalies congénitales ont été observées (EMA, 2022).

Aucune autre étude évaluant le risque de l'utilisation du florfenicol au cours de la gestation n'a été trouvée.

En conclusion, à forte dose, des effets tératogènes squelettiques sont remarqués chez la progéniture de rongeurs traités au cours de la gestation mais au vu des formes galéniques

autorisées dans l'espèce canine et des doses absorbées, le risque semble faible pour cette molécule dans l'espèce canine.

I. Les lincosamides

• *Lincomycine*

La sécurité d'emploi au cours de la gestation de la **lincomycine** (Tableau 37) a été évaluée chez la poule, le rat, le singe et la femme.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la lincomycine et étant destinées à l'espèce canine, n'est disponible (EMA, 2015a).

L'action tératogène et embryotoxique du chlorhydrate de lincomycine a été testée sur des animaux placentaires et non placentaires.

Chez la poule, dans l'étude de Chakūrov et al. (1987), lorsque des embryons ont été exposés *in ovo* à la lincomycine à la dose de 50 mg/œuf, une augmentation de la mortalité embryonnaire a été observée. De plus, lors d'une application unique à des embryons de poussins à la dose de 10, 20 ou 50 mg, aucun effet tératogène n'a été démontré (Chakūrov et al., 1987).

Chez le rat, dans une étude de Chakūrov et al. (1987), une administration de lincomycine à la dose de 250 mg/kg au 4^e jour de gestation a augmenté le pourcentage de pertes embryonnaires pré et post-implantatoires. De plus, lors d'un traitement du 3^e au 19^e jour de gestation à la dose de 50 mg/kg, aucun effet tératogène n'a été observé (Chakūrov et al., 1987).

D'autres données sont disponibles chez le rat. Dans l'étude de Gray et al. (1966), des groupes de cinq femelles ont reçu une injection unique sous-cutanée de lincomycine à la dose de 300 mg/kg entre les jours 7 et 16 de gestation alors qu'un autre groupe a servi de témoin. Après sacrifice, au 21^e jour de gestation, les expérimentateurs ont montré que dans les groupes traités à la lincomycine, les portées étaient de taille plus faible alors qu'aucune augmentation du taux de résorptions et de pertes embryonnaires n'a été démontrée. Les auteurs avaient alors supposé que la différence des tailles de portées était la conséquence d'un indice de multiparité différent entre les groupes traités et témoins. Aucune anomalie grossière, au niveau du squelette ou des tissus mous, n'a été détectée chez les 407 fœtus du groupe de mères ayant reçu de la lincomycine, à l'exception d'une d'hydronéphrose unilatérale. La lincomycine n'avait pas de caractère tératogène ou embryotoxique dans cette étude (Gray et al., 1966).

Courtney et Valerio (1968) ont rapporté l'existence de cas cliniques où de la lincomycine avait été utilisée au cours de la gestation chez le singe. En effet, 4 singes ont reçu de la lincomycine à la dose de 120 mg/j pendant 8 à 30 jours à différents moments entre le 39^e et le 150^e jour de gestation. Ils ont produit trois rejetons normaux et un mort-né anatomiquement normal. Il convient de noter qu'étant donné que les singes avaient besoin de ces agents thérapeutiques pour divers problèmes de santé, toute anomalie ou tout avortement pouvait être attribué à la maladie initialement traitée, au traitement ou à l'action conjointe des deux (Courtney et Valerio, 1968).

Chez la femme, différentes études ont cherché à évaluer le risque de l'utilisation de la lincomycine au cours de la gestation.

Duignan et al. (1973) ont réalisé une étude sur 60 patientes, admises à l'hôpital pour une césarienne, pour un déclenchement de travail ou en début de travail mais avec des membranes

intactes. Elles ont reçu respectivement 600 mg de lincomycine par injection intramusculaire à des moments choisis entre 20 minutes et 52 h avant la rupture artificielle des membranes. Le liquide amniotique a été recueilli au moment de la rupture artificielle des membranes et le sang du cordon ombilical a été prélevé au moment de l'accouchement. Un pic de concentration dans le sang maternel de 12,5 µg/ml a été enregistré 45 minutes après l'injection, et des niveaux détectables étaient encore présents jusqu'à 42 h après une injection unique. Un pic de 2,7 µg/ml dans le sang du cordon a été enregistré 55 minutes après l'injection. Les niveaux dans le sang du cordon représentaient environ un quart des niveaux dans le sang maternel et, dans la plupart des cas, la molécule n'était plus détectable 24 h après une injection unique. Le passage de la lincomycine dans et hors du liquide amniotique était plus lent et plus variable, mais quelques heures après l'injection, les niveaux dans le liquide étaient toujours plus élevés que les niveaux dans le sang maternel ou le sang du cordon, et des niveaux détectables étaient encore présents dans le liquide 52 h après une injection unique. Des injections répétées n'ont pas entraîné d'accumulation significative de la lincomycine. Aucun enfant n'a été affecté négativement par le traitement. Chez quelques individus, plusieurs injections ont été réalisées et les résultats étaient identiques (Duignan et al., 1973).

En 1975, Mickal et Panzer ont étudiés les dossiers de 302 patientes, avec environ 100 patientes par trimestre de grossesse, présentant une cervicite et une vaginite symptomatiques et qui ont été traitées avec du chlorhydrate de lincomycine par voie orale à la dose de 2 g par jour pendant 7 jours. Les nouveau-nés des mères traitées à la lincomycine ont été examinés et les résultats obtenus dans ce groupe ont été comparés à ceux d'un groupe témoin de 559 bébés nés dans le même hôpital au même moment. Il n'y avait pas d'augmentation des taux de complications ou de malformations dans le groupe traité à la lincomycine par rapport au groupe témoin. Il a été décidé de prolonger le suivi de ces patients jusqu'au sept ans des enfants. Après comparaison avec la population générale, le groupe traité n'a pas présenté davantage d'anomalies du développement dentaire, de défauts physiques, d'anomalies générales du développement, d'anomalies tardives du langage, de la constitution émotionnelle et mentale ou de la capacité d'adaptation à la scolarité (Mickal et Panzer, 1975).

Enfin, en 2020, Czeizel a réalisé une analyse cas-témoins par appariement d'enfants nés avec des anomalies congénitales et de témoins afin d'évaluer l'occurrence d'un traitement antibiotique à base de lincomycine pendant les différentes grossesses considérées. Pendant la période d'étude, 2 146 574 naissances ont eu lieu en Hongrie et 38 151 témoins représentaient donc 1,8 % de toutes les naissances hongroises. Seuls 4 nouveau-nés sans anomalie congénitale étaient nés de mères ayant reçu de la lincomycine pendant leur grossesse et seuls 3 nouveau-nés présentant des anomalies congénitales étaient nés de mère ayant reçu de la lincomycine. Au vu du nombre de grossesses concerné, cette étude ne pouvait fournir le nombre de cas nécessaire pour une analyse appropriée, c'est-à-dire pour différencier tous les groupes d'anomalies congénitales et toutes les périodes gestationnelles. Cette analyse de 8 cas et de 11 témoins, nés de mères ayant reçu un traitement à la lincomycine pendant la grossesse, n'a pas montré l'existence de risque tératogène. Toutefois, du fait des effectifs limités et de la rareté du traitement au cours de la grossesse, il n'était pas possible de tirer une conclusion claire et définitive (Czeizel *et al.*, 2000).

Concernant la lincomycine, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, la lincomycine apparait comme une molécule sûre d'emploi au cours de la gestation au vu des données chez la poule, le rat, le singe et la femme bien que dans certaines études, la généralisation des résultats est limitée par l'effectif.

- **Clindamycine**

La sécurité d'emploi au cours de la gestation de la **clindamycine** (Tableau 38) a été évaluée chez la souris, le rat et la femme.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la clindamycine et étant destinées à l'espèce canine, n'est disponible (EMA, 2015a).

Dans l'étude contre contrôle rapportée par Gray et al. (1972) dans leur revue de la littérature, des souris gravides ont reçu de la clindamycine par voie orale à la dose de 20, 50, 100 ou 200 mg/kg entre les jours 6 et 16 de gestation avant d'être sacrifiées au 20^e jour de gestation pour la moitié d'entre elles alors que l'autre moitié était amenée jusqu'à la mise-bas. Aucun effet tératogène ou retard de développement n'a été observé chez la progéniture de souris traitées à la posologie de 20 ou 50 mg/kg. Dans la mesure où les effets sur les paramètres de la portée n'ont été enregistrés qu'à la dose toxique pour la mère (200 mg/kg), cette étude n'a pas fourni de preuve d'une embryotoxicité de la clindamycine chez la souris (Gray *et al.*, 1972).

Bollert et al. (1974) ont mené une étude visant à évaluer la tératogénicité de la clindamycine chez la souris. Les femelles ont reçu de la clindamycine par injection sous-cutanée du 6^e au 15^e jour de gestation à la dose de 100 et 180 mg/kg/j avant d'être sacrifiées au 18^e jour de gestation. Ce traitement n'a pas modifié la taille des portées ou le taux de résorption et n'a pas eu d'activité tératogène macroscopiques, viscérales ou squelettiques. Toutefois, l'étude a été reconduite trois fois afin de clarifier la présence d'une faible incidence de fente palatine aux deux doses testées. Finalement, aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant le taux d'occurrence de fentes palatines chez les portées traitées à la clindamycine en comparaison avec les portées témoins (Bollert *et al.*, 1974)

Dans une dernière étude de la même équipe, de la vitamine B a été injectée quotidiennement par voie sous-cutanée à des souris en même temps que la clindamycine, administrée selon le protocole décrit précédemment. Cette mesure a été prise pour déterminer si les cas sporadiques de fente palatine pouvaient être liés à une carence en vitamine B consécutive au traitement antibiotique. Les paramètres de reproduction des souris traitées avec de la clindamycine et le complexe de vitamine B n'étaient pas différents de ceux des souris témoins recevant le complexe de vitamine B et des injections d'eau stérile. Les examens macroscopiques, viscéraux et squelettiques des fœtus ont révélé la présence d'une fente palatine chez un fœtus du groupe témoin et d'un fœtus dont la mère a été traitée à la dose de 180 mg/kg. Cette incidence de fente palatine était similaire à celle observée dans les études précédentes (Bollert *et al.*, 1974).

Finalement, dans l'étude de Bollert et al. (1974) dans laquelle les femelles ont reçu de la clindamycine par injection sous-cutanée du 6^e au 15^e jour de gestation à la dose de 100 et 180 mg/kg/j avant d'être sacrifiées au 20^e jour de gestation, le traitement n'a pas modifié la taille des portées ou le taux de résorption et n'a pas induit d'activité tératogène macroscopique, viscérale ou squelettique (Bollert *et al.*, 1974).

Dans une seconde étude rapportée par Gray et al. (1972) dans leur revue de la littérature, la clindamycine a été administrée par voie orale à la dose de 50 ou 200 mg/kg à des rates du 6^e au

16^e jour de gestation. Lors de l'observation de 116 fœtus de rat pour des anomalies des tissus mous et de 51 fœtus pour des anomalies osseuses, seules quelques anomalies mineures ont été notées. Les portées des mères traitées et des mères témoins étaient de taille comparable et les fœtus étaient uniformes. Les sites de résorption chez les mères des deux groupes étaient peu nombreux et leur nombre inférieur à celui habituellement observé dans l'espèce. Le sexe-ratio était identique chez les deux groupes. Aucune preuve d'un effet tératogène de la clindamycine n'a été trouvée. Le développement embryonnaire et fœtal chez le rat n'a pas été affecté par le traitement (Gray *et al.*, 1972).

En 2020, Czeizel a réalisé une analyse cas-témoins par appariement d'enfants nés avec des anomalies congénitales et de témoins afin d'évaluer l'occurrence d'un traitement antibiotique à base de clindamycine pendant les différentes grossesses considérées. Pendant la période d'étude, 2 146 574 naissances ont eu lieu en Hongrie et 38 151 témoins représentaient donc 1,8 % de toutes les naissances hongroises. Seuls 7 nouveau-nés sans anomalies congénitales étaient nés de mères ayant reçu de la clindamycine pendant leur grossesse et seuls 5 nouveau-nés présentant des anomalies congénitales étaient nés de mère ayant reçu de la clindamycine. Cet ensemble de données ne pouvait fournir le nombre de cas nécessaire pour une généralisation des résultats et pour différencier tous les groupes d'anomalies congénitales et toutes les périodes gestationnelles. Cette étude n'a pas montré de risque tératogène détectable pour le fœtus d'un traitement à la clindamycine (Czeizel *et al.*, 2000).

Dans une étude de surveillance rapportée dans la revue de la littérature de Briggs et Freeman (2014) et portant sur 229 101 grossesses menées à terme entre 1985 et 1992, 647 nouveau-nés avaient été exposés à la clindamycine au cours du 1^{er} trimestre. Au total, 31 (4,8 %) malformations congénitales majeures ont été observées contre 28 prévues par les statistiques. Des données spécifiques étaient disponibles pour six catégories d'anomalies, notamment les anomalies cardiovasculaires, les fentes orolabiales, les cas de spina bifida, la polydactylie, les défauts de réduction des membres et les cas d'hypospadias. Ces données n'appuyaient pas une association entre le médicament et les anomalies congénitales sus-citées (Briggs et Freeman, 2015).

Pourtant, sur un total de 139 938 enfants uniques nés vivants issus de la cohorte de grossesses du Québec entre 1998 et 2008, Muanda *et al.* (2017) ont évalué l'exposition aux antibiotiques au cours du 1^{er} trimestre de grossesse et les malformations congénitales identifiées au cours de la 1^{ère} année de vie. Ils ont mis en évidence un risque accru de malformations congénitales et plus précisément, un risque accru de malformations de l'appareil locomoteur et de communication interventriculaire ou inter-atriale, après ajustement pour les facteurs de confusion potentiels (Muanda *et al.*, 2017a).

Pourtant, dans la revue de la littérature de Briggs et Freeman, « aucun rapport liant l'utilisation de la clindamycine à des malformations congénitales n'a été trouvé », de sorte que les auteurs ont déclaré que le traitement était compatible avec la grossesse (Briggs et Freeman, 2015).

Concernant la clindamycine, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, une seule étude fait état d'une tératogénicité de la clindamycine chez la femme lors d'un traitement au cours du 1^{er} trimestre de grossesse. Toutes les autres études n'ont pas montré d'effets embryotoxiques ou tératogènes dans toutes les espèces étudiées.

Bien que la molécule apparaisse donc relativement sûre d'utilisation au cours de la gestation, il convient de compléter les données avec de nouvelles analyses pour écarter tout risque.

J. Les nitro-imidazolés

- **Métronidazole**

La sécurité d'emploi au cours de la gestation du **métronidazole** (Tableau 39) a été évaluée chez la poule, la souris et la femme.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant du métronidazole et étant destinées à l'espèce canine, n'est disponible (EMA, 2015a).

Dans une étude *in vitro*, menée par Tavakkoli et al. (2017), trois groupes composés de 12 œufs de poule ont reçu par injection directe dans le sac vitellin : du soluté salé (groupe témoin) ou du métronidazole à une dose de 50 ou de 100 mg/kg. Les embryons ont été incubés puis, autopsiés au 18^e jour d'incubation afin de rechercher des lésions macroscopiques et microscopiques de la peau. L'observation macroscopique des embryons du groupe traité à la plus forte dose de métronidazole a révélé des lésions de la peau et des tissus tégumentaires de l'embryon. En effet, des nodules blancs d'environ 1 mm de diamètre étaient disséminés sur une grande partie de la peau alors que les tissus du tégument des embryons étaient normaux macroscopiquement et microscopiquement dans le groupe témoin et le groupe traité à la plus faible dose de métronidazole. Chez les embryons du 3^e groupe, les lésions histologiques consistaient en une hyperkératose, une dégénérescence des tissus du tégument et un détachement de l'épiderme. Aucune mortalité n'a été observée dans les deux premiers groupes et un seul embryon mort a été observé dans le 3^e groupe. Ainsi, à la dose de 100 mg/kg, des effets tératogènes du métronidazole sur la peau des embryons de poulet ont été observés (Tavakkoli et al., 2017).

Des études *in vivo* ont également été réalisées notamment chez la souris. Chez la souris, Tiboni et al. (2008) ont réalisé une étude dans laquelle un traitement unique à base de métronidazole à la dose de 60 mg/kg par voie intrapéritonéale a été réalisé au 8^e, 9^e ou 10^e jour de gestation, c'est-à-dire pendant la période d'organogenèse, afin de rechercher des anomalies de la reproduction au 18^e jour de gestation. Les animaux traités ont montré une dépression transitoire de l'activité (durant quelques heures) mais le traitement n'a pas affecté la viabilité maternelle et le poids corporel maternel. Il n'y a pas eu d'effet lié au traitement concernant le poids corporel moyen des fœtus par portée. En revanche, des effets liés au traitement sur la viabilité embryonnaire, variables selon le moment de l'exposition, ont été observés. Des niveaux comparables de mortalité prénatale ont été observés dans les groupes témoins, soit une perte post-implantation de 14,7 %, 13,8 % et 14,7 % après l'injection du véhicule au trois jours de traitement respectivement. Lorsque les mères ont reçu du métronidazole, les pertes post-implantation augmentait à 26,8% lorsque le traitement était réalisé au 8^e jour de gestation avant de redescendre à 9,3% lorsque le traitement était réalisé au 9^e jour de gestation. Aucune différence statistiquement significative dans le taux de pertes post-implantatoires entre le groupe témoin et le groupe traité n'a été observée lorsque le traitement a eu lieu au 10^e jour de gestation. Il est toutefois à noter que l'administration combinée de miconazole et de métronidazole à la dose de 60 mg /kg a provoqué une augmentation des pertes post-implantatoires (26,2% et 26,4%) lorsque le traitement était réalisé aux jours 8 ou 9 de la gestation. Enfin, les anomalies axiales du squelette étaient les principales malformations observées dans l'étude. L'administration unique de métronidazole a été associée à des pourcentages de fœtus présentant des anomalies du squelette qui étaient, au maximum, de 1,9 %. Cette fréquence maximale résultait

du traitement des mères au 8^e jour de gestation et n'était pas significativement différente de celle observée dans le groupe témoin. En revanche, une synergie tératologique a été observée lors de la co-administration de miconazole et de métronidazole à la dose de 60 mg/kg lors du 8^e ou du 9^e jour de gestation. En effet, la fréquence des malformations du squelette axial fœtale atteignait alors environ 26 %, cette valeur étant significativement différente des valeurs obtenues lors d'un traitement unique ou dans le groupe contrôle. Les principales anomalies du squelette comprenaient des anomalies des vertèbres, plus fréquemment les vertèbres thoraciques et lombaires, qui étaient alors asymétriques, fendues et fusionnées. Les malformations des côtes, quant à elle, consistaient surtout en une fusion des côtes. L'exposition concomitante au miconazole et au métronidazole avait également augmenté l'incidence de côtes surnuméraires complètes, de côtes courtes et d'anomalies sternébrales (Tiboni *et al.*, 2008).

La fœtotoxicité et la tératogénicité du métronidazole et de l'éthanol administrés seuls et ensemble ont été étudiées chez des souris par Giknis et Damjanov (1983). Des souris ont reçu une injection intrapéritonéale aux jours 8, 10, 12 et 14 de la gestation d'une solution de métronidazole à la dose de 15 mg/kg, d'une co-administration d'une solution d'éthanol à la dose de 4 g/kg et de métronidazole ou d'une solution d'éthanol seule (4 mg/kg) ou encore une solution salée seule. Au 18^e jour de gestation, les mères ont été sacrifiées par dislocation et les fœtus analysés. L'exposition *in utero* au métronidazole a augmenté le nombre de fœtus affectés c'est-à-dire résorbés, écrasés ou malformés à 33,3 % contre 4,9 % chez les témoins mais aussi le nombre de décès fœtaux sans toutefois réduire le poids fœtal. L'administration combinée de métronidazole et d'éthanol produisait un niveau de toxicité supérieur à celui de l'un ou l'autre des traitements. Les malformations les plus fréquentes étaient des anomalies rénales, notamment des hydronéphroses, des hydro-uretères ou des atrophies rénales mais des anomalies cardiaques, oculaires, squelettiques et gastro-intestinales ont également été observées. L'incidence des malformations fœtales était approximativement la même pour la progéniture issue de mères traitées au métronidazole ou à l'éthanol, soit 3,6 % et 3,9 % respectivement. Lorsque les médicaments étaient administrés ensemble, leur effet était additif, produisant ainsi 6,2 % de fœtus malformés. Toutefois, l'article ne précisait pas le taux de malformations fœtales chez les témoins et la potentielle significativité de la différence avec les groupes traités bien que la conclusion évoque la foetotoxicité et la tératogénicité du métronidazole (Giknis et Damjanov, 1983).

Une autre étude cherchant à évaluer le potentiel tératogène du métronidazole chez la souris a été réalisée par Chacko et Bhide (1986). Les souris ont reçu 2 mg de métronidazole par intubation gastrique du 6^e au 15^e jour de gestation. Au 18^e jour de gestation, après sacrifice, le nombre de sites d'implantation et de corps jaunes n'étaient pas significativement différents entre le groupe traité et le groupe témoin. Le poids corporel moyen et la longueur des fœtus étaient également comparables. Aucune anomalie des tissus mous n'a été observée. Des anomalies squelettiques (sternèbres bipartites, non-ossification de phalanges) comparables entre les individus traités et les animaux témoins ont été observées (Chacko et Bhide, 1986).

De plus, des données sont disponibles chez la femme.

Peterson *et al.* (1966) ont étudié les dossiers de 206 patientes ayant accouché et ayant reçu du métronidazole à n'importe quel stade de leur grossesse dans le cadre du traitement d'une vaginite trichomonale. L'incidence de l'avortement chez les 55 patientes traitées au cours du 1^{er} trimestre était de 11 % ce qui coïncidait avec l'incidence des avortements dans la population générale. Treize grossesses uniques s'étaient terminées par la naissance d'un bébé pesant moins de 2 500

grammes, soit une incidence de prématurité de 6,6%. Le taux de pertes périnatales parmi les 195 naissances uniques viables était de 2,5 %. Trois d'entre elles étaient des mort-nés à terme dont l'autopsie n'a pas permis de mettre en évidence d'anomalie ou d'étiologie à cette mort fœtale. L'autre cas de mortalité fœtale était dû à une hémorragie intrapéritonéale lors d'un accouchement par le siège. Les deux décès néonataux étaient survenus chez des enfants prématurés, et l'autopsie a révélé une maladie des membranes hyalines sans autre anomalie. Les scores d'Apgar ont été enregistrés sur un total de 192 grossesses uniques et 8 bébés résultant de 5 naissances multiples. Treize naissances uniques ont eu un score de 0 à 6, soit une incidence de 6,6 %. Dans cette étude, le métronidazole n'a pas exercé d'effet indésirable sur le bébé, tel que mesuré par l'incidence des avortements, de la prématurité ou du score d'Apgar (Peterson et al., 1966).

En 1993, Piper et al. (1993) ont réalisé une étude de cohorte afin d'évaluer l'impact d'un traitement à base de métronidazole sur l'issue de la grossesse chez la femme. Deux cohortes de femmes enceintes ayant accouché d'enfants nés vivants ou mort-nés entre le 1^{er} janvier 1983 et le 31 décembre 1988 ont été identifiées à partir des fichiers d'inscription du Tennessee Medicaid. La cohorte exposée au métronidazole était composée de 1 387 femmes qui ont obtenu une ordonnance de métronidazole entre 30 jours avant et 120 jours après le début de leur dernière période menstruelle normale. La cohorte non exposée était composée de 1 387 femmes comparables qui n'avaient pas rempli d'ordonnance de métronidazole pendant la même période. Les dossiers médicaux de la progéniture des deux cohortes de l'étude ont ensuite été examinés pour vérifier l'apparition d'anomalies congénitales. Les résultats de la grossesse étaient similaires pour les membres des cohortes exposée et non exposée. Il n'y a pas eu d'excès de malformations congénitales chez les enfants des femmes exposées (rapport de risque de 1,2, avec un intervalle de confiance à 95 % de 0,9 à 1,6) dans leur globalité ou en les considérant séparément (Piper *et al.*, 1993).

En 1995, Carvajal et al. (1995) ont rapporté l'existence d'un cas de neuroblastome surrénalien chez un nouveau-né de sexe masculin dont la mère, dont les dernières menstruations remontaient au 27/07/92, avait pris du métronidazole par voie orale à raison de 250 mg deux fois par jour et du métronidazole intravaginal à raison de 500 mg par jour, pendant 10 jours du 20/10 au 29/10/92. Elle a accouché d'un garçon le 13/05/93, normal à la naissance mais qui a été admis à l'hôpital, 15 jours plus tard, pour une hépatomégalie. Un neuroblastome surrénalien avec métastase hépatique a alors été diagnostiqué (Carvajal *et al.*, 1995). Le lien de cause à effet n'était pas possible à établir dans ce cas, il convient toutefois de recenser les cas de cancérogenèse potentiellement associés au traitement à base de métronidazole pendant la grossesse. Ce cas clinique a montré l'importance d'un suivi de plus longue durée après la naissance dans les études.

Caro-Patón et al. (1997) ont réalisé une étude systématique de la littérature en combinant les mots-clefs « métronidazole », « grossesse » et « malformation » et en recherchant dans l'Iowa Drug Information Service pour la molécule métronidazole avec le descripteur "side effect foetal effect". De plus, une enquête a été menée auprès de l'étude collaborative espagnole sur les malformations congénitales, membre du réseau européen d'information sur la tératologie, l'ECEMC, concernant les données disponibles en Espagne sur l'exposition au métronidazole chez les femmes enceintes et les malformations fœtales. Des données non publiées recueillies par l'ECEMC, concernant 1 113 796 naissances vivantes entre avril 1976 et décembre 1993 ont été incluses. Il s'agissait d'une étude cas-témoin comprenant 21 078 nouveau-nés présentant des malformations identifiées dans les trois premiers jours de vie et 20 784 nouveau-nés sains dans le groupe témoin.

La consommation de médicaments par la mère a été évaluée par le médecin traitant lors d'un entretien avec les mères réalisé dans les 3 premiers jours suivant l'accouchement. L'étude n'a pas fourni d'association entre la présence d'anomalies congénitales et la réalisation d'un traitement à base de métronidazole au cours de la grossesse. La présente méta-analyse n'a pas trouvé de relation entre l'utilisation du métronidazole en début de grossesse et la survenue d'anomalies congénitales (Caro-Patón et al., 1997).

Dans l'étude de cohorte de Thapa et al. (1998), la cohorte comprenait 328 846 enfants de moins de 5 ans nés de femmes inscrites à Tennessee Medicaid. Les données sur l'exposition ont été obtenues à partir des dossiers pharmaceutiques de Medicaid et l'exposition a été définie comme l'exécution d'une ordonnance de métronidazole avec au moins un jour d'approvisionnement entre les 30 jours précédant la dernière période menstruelle et la date de l'accouchement. Les cas de l'étude étaient des enfants de la cohorte chez qui un premier cancer avait été diagnostiqué avant l'âge de 5 ans. Après analyse statistique, les enfants exposés au métronidazole *in utero* ne présentaient pas d'augmentation significative du risque relatif ajusté pour les cancers en général, pour la leucémie, pour les tumeurs du système nerveux central, pour les neuroblastomes et pour les autres types de cancers recensés. Toutefois, il convient de noter que beaucoup de cancers pouvaient ne pas s'être développés avant cinq ans d'âge (Thapa *et al.*, 1998)

Dans l'étude de Diay-Citrin et al. (2001), le service israélien d'information sur les tératogènes a suivi 228 femmes exposées au métronidazole pendant la grossesse, dont 86,2 % au 1^{er} trimestre. L'issue de la grossesse a été comparée à celle d'un groupe témoin. Le taux de malformations majeures ne différait pas entre les groupes, même après inclusion des interruptions volontaires de grossesse dues à des malformations diagnostiquées avant la naissance. Une réduction du poids néonatal à la naissance a été constatée dans le groupe métronidazole par rapport au groupe témoin même en comparant uniquement le sous-groupe des enfants nés à terme. Aucune différence significative dans le taux de prématurité ou l'âge gestationnel à l'accouchement n'a été mise en évidence. Dans cette étude, le métronidazole ne présentait pas un risque tératogène majeur (Diav-Citrin et al., 2001).

De plus, dans le but d'évaluer la sécurité d'emploi d'un traitement vaginal à base de métronidazole au cours de la grossesse, une étude cas-témoins a été menée par Kazy et al. (2005) sur une sélection d'enfants présentant des anomalies congénitales et des cas témoins appariés parmi les 2 146 574 naissances en Hongrie entre 1980 et 1996. Le groupe de cas était composé de 22 843 enfants malformés. La prévalence du traitement vaginal au métronidazole pendant la grossesse était de 1,7 % dans le groupe des cas tandis qu'elle était de 1,5 % dans le groupe témoin. Le métronidazole vaginal a rarement été utilisé seul puisqu'il n'a été utilisé comme uniquement traitement que par les mères de trois cas et de cinq témoins. Par conséquent, les chiffres concernant le métronidazole vaginal seul et associé à d'autres médicaments ont été combinés. Les femmes ayant reçu à la fois un traitement oral et un suppositoire vaginal de métronidazole ont été exclus de l'analyse. La durée de traitement n'était pas significativement différente entre les deux groupes. La distribution du traitement à base de métronidazole en fonction du mois de gestation était similaire entre les témoins et les cas. Les facteurs de confusion ont également été étudiés. L'analyse portait sur des anomalies congénitales spécifiques puisque les tératogènes peuvent affecter les taux d'anomalies spécifiques sans nécessairement affecter le taux global d'incidence des malformations. La prévalence des traitements maternels au métronidazole dans les 22 groupes d'anomalies comprenant au moins deux cas a été comparée par période gestationnelle avec les données de tous

les témoins appariés. Les anomalies congénitales cardiovasculaires présentaient un nombre significativement plus élevé de mères ayant reçu un traitement au métronidazole pendant toute la grossesse. Cependant, seule l'hydrocéphalie congénitale a montré un odd ratio ajusté plus élevé pour le traitement vaginal au métronidazole pendant les 2^e et 3^e mois de la gestation, c'est-à-dire la période critique pour l'hydrocéphalie congénitale. Lorsque seuls les traitements vaginaux au métronidazole enregistrés médicalement (c'est-à-dire l'utilisation dite concordante à partir des dossiers médicaux et du questionnaire, en plus de l'utilisation uniquement à partir des dossiers médicaux) ont été évalués, il n'y avait pas d'utilisation plus élevée du métronidazole vaginal pendant la grossesse ayant donné naissance aux enfants présentant des anomalies congénitales (Kazy et al., 2005b).

Enfin, dans l'étude de Koss et al. (2012), parmi les 922 enfants nés de mères traitées au métronidazole au cours d'un trimestre quelconque, 111 (12,0 %) naissances étaient prématurées, comparativement à 222 (11,6 %) pour les enfants nés de mères non traitées ce qui était sans différence significative. De plus, il n'y avait pas d'association significative entre le traitement au métronidazole et le faible poids de naissance. Dans l'analyse multivariée, après ajustement pour l'âge maternel et le diabète préexistant, aucune association n'a été trouvée entre les anomalies congénitales et le traitement au métronidazole au cours du 1^{er} trimestre ou au cours du 2^e trimestre (Koss et al., 2012).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible concernant le métronidazole au 30/09/22 sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, une étude semble supposer que le métronidazole est embryotoxique chez la souris pourtant, les autres données ne sont pas en faveur d'une embryotoxicité ou d'une tératogénicité de la molécule. Il convient de faire attention avec les associations car associé avec de l'éthanol ou du miconazole, une tératogénicité importante a été observée.

- ***Dimétridazole***

Très peu de données sur la sécurité d'emploi du **dimétridazole** (Tableau 40) au cours de la gestation sont disponibles.

Le dossier EPARS de l'HISTACETYL® n'est pas disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Dans un rapport de décision réglementaire, l'Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority a rapporté les résultats d'une étude visant à établir l'impact du traitement à base de dimétridazole sur le développement chez le lapin. Du dimétridazole a été administré à des lapines du 6^e au 18^e jour de gestation à la dose de 0, 30, 60 ou 120 mg/kg/j. Une toxicité maternelle visible par la réduction de la prise alimentaire a été observée à toutes les doses alors qu'une légère diminution du poids fœtal et du poids placentaire n'a été observée qu'à la plus forte dose (Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority, 2007).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible concernant le dimétridazole au 30/09/22 sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, dans la seule étude disponible, seule une légère diminution du poids fœtal et placentaire a été observée à une dose supérieure aux doses materno-toxiques ce qui laissait supposer l'absence de caractère embryotoxique et tératogène de la molécule. Toutefois, les informations sont trop peu nombreuses pour conclure.

5. Les antifongiques

A. La griséofulvine

- **Griséofulvine**

Les potentiels impacts négatifs de la **griséofulvine** (Tableau 41) sur la fécondation, le déroulé de la gestation ou de la mise-bas et son potentiel caractère tératogène ont été étudiés chez la souris, le rat, le cheval, le chat et la femme.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la griséofulvine et étant destinées à l'espèce canine, n'est disponible (EMA, 2015a). Ainsi, aucune étude de reprotoxicité rapportée dans les dossiers de ces spécialités n'est disponible (EMA, 2015a).

Chez les rongeurs, l'impact de la griséofulvine a été étudié sur la fécondation ainsi que sur les embryons en cours d'organogenèse.

Dans une étude de Marchetti et Mailhes (1995), un traitement à la dose de 1 500 mg/kg de griséofulvine a réduit la fréquence de fécondation des ovocytes et le taux de zygotes atteignant le stade de la 1^{ère} division mitotique. L'administration a été faite 10, 12 ou 14 h après l'administration de gonadotropine chorionique humaine chez des souris ayant subies un protocole de superovulation, puis les ovocytes ont été récupérés après un temps variable suite à l'administration des traitements. Chez les témoins, la fécondation durait en moyenne 8 h. En effet, chez les témoins, le taux d'ovocytes fécondés était passé de 11,3%, 14 h après l'administration de gonadotropine, à 75,8%, 22 h après cette administration mais ces résultats ont été altérés par le traitement à la griséofulvine. De plus, chez les témoins, la proportion de zygotes à une cellule diminuait alors que la proportion de zygotes à deux cellules augmentait avec le temps de récolte jusqu'à atteindre 70%, 34 h après l'administration de gonadotropine. En revanche, dans le groupe traité, 34 h après l'administration de gonadotropine, le pourcentage d'embryons à deux cellules était significativement réduit à 39,5, 35,2 et 41,7% respectivement lorsque la griséofulvine a été administrée 10, 12 ou 14 h après la gonadotropine témoignant ainsi, du retard à la division cellulaire induit par le traitement. La griséofulvine a également induit une aneuploïdie et des anomalies structurales chromosomiques comme des anomalies de condensation chromosomique ou des associations chromosomiques centromériques chez les zygotes. La polyplôïdie des zygotes n'a été significativement induite que lorsque la griséofulvine était administrée 10 ou 12 h après les gonadotropines et ce taux n'a jamais dépassé 1,8% des ovocytes fécondés (Marchetti et Mailhes, 1995).

Enfin, dans une étude de Klein et Beall (1972) sur des groupes de rates recevant 125, 250, 750, 1 250 ou 1 500 mg/kg de griséofulvine du 6^e au 15^e jour de gestation, le traitement impliquait une altération du taux de survie ante et post-natal ainsi qu'une recrudescence de malformations. Il convient de noter que des effets toxiques maternels pouvaient être suspectés aux deux plus fortes doses car le poids des femelles traitées a été réduit de 12 et 50% respectivement à ces deux doses. Excepté lors d'un traitement à la dose de 250 mg/kg, le poids des nouveau-nés était réduit et le taux de survie était profondément altéré dans tous les groupes de traitement. La diminution de la viabilité était dose-dépendante. Tous les nouveau-nés de mères traitées à la posologie de 1 500 mg/kg étaient morts dans l'heure suivant la naissance. Lorsque les mères ont été traitées avec de la griséofulvine aux doses de 1 250 ou de 1500 mg/kg, une augmentation du taux de résorptions à 16 et 64% respectivement contre 5% pour les témoins a été observée ce qui a impliqué, lors du traitement à la plus forte dose, une réduction significative de la taille des portées. A ces doses,

l'ossification du squelette de la progéniture a été retardée de 24 et 48 h respectivement et des malformations étaient observées en plus grand nombre. Lorsque les mères étaient traitées avec des doses de 1 250 ou 1500 mg/kg de griséofulvine, respectivement 8% ou 10% des nouveau-nés présentaient des anomalies de la queue (absence de queue, queue raccourcie ou queue tordue) et un individu dans chaque groupe présentait également une exencéphalie c'est-à-dire que tout ou partie du télencéphale faisait protrusion hors de la boîte crânienne (Klein et Beall, 1972).

Dans un cas clinique, Schutte et van den Ingh (1997) ont rapporté la survenue de malformations incompatibles avec la vie chez un poulain suite au traitement de sa mère, une jument frisonne de 18 ans, à la griséofulvine pour une dermatomycose au cours de sa gestation. Le traitement consistait en une administration orale de griséofulvine (Griseomix®) à la posologie de 100 g pendant 5 jours consécutifs à partir du 48^e jour de gestation. La gestation s'était déroulée sans incident et un poulain mâle était né après 331 jours de gestation. Le poulain présentait une microphthalmie bilatérale avec persistance de restes oculaires dysplasiques, une absence de troisième paupière, une brachygnathie supérieure sévère et une palatocheiloschisis. Les lésions étant incompatibles avec la vie, le poulain a été euthanasié à la naissance. La griséofulvine était alors suspectée d'être à l'origine de ces malformations du fait que le traitement a eu lieu au moment du développement fœtal des yeux et des os de la face et que d'autres cas similaires ont été rapportés dans d'autres espèces (Schutte et van den Ingh, 1997).

Des cas de microphthalmie ont en effet été décrits chez des chatons qui ont été exposés à la griséofulvine au cours de la gestation. Ces chatons présentaient souvent un ensemble de malformations crânio-faciales (Hyttel *et al.*, 2010).

En effet, dans une étude de Scott *et al.* (1975), suite à une épizootie de teigne dans un élevage, tous les chats affectés ont été traités chaque semaine pendant 4 semaines avec 500 à 1 000 mg de griséofulvine par voie orale. Trente-neuf jours après le traitement, une chatte a donné naissance à un seul chaton mort-né présentant de multiples malformations. Le chaton présentait une seule orbite centrée sur le front (cyclopie) contenant un globe oculaire de taille augmentée et anormal, un crâne bifide avec les parties rostrales qui dépassaient d'une ouverture crânienne localisée caudalement à l'œil unique, une exencéphalie et une non-division des hémisphères cérébraux. De plus, les maxillaires, les narines ainsi que le palais mou étaient absents, et la cavité nasale se terminait en aveugle à l'extrémité caudale du palais dur. Une crête de tissu dur courait rostro-caudalement le long de la surface ventrale du palais dur. Le frein de la langue était raccourci tirant la pointe de la langue dans une direction ventro-caudale. Le sacrum était court sans symphyse pelvienne ou vertèbre caudale. Une atrésie de l'anus et du colon étaient visibles. Enfin, une cryptorchidie bilatérale a été mise en évidence. Par la suite, toutefois, cette chatte a donné naissance à deux portées sans chaton malformé (Scott *et al.*, 1975).

De plus, lors d'un autre cas d'épidémie de teigne étudié par Scott *et al.* (1975), une chatte a été traitée avec de la griséofulvine à la dose de 750 mg toutes les semaines en commençant tout de suite après la reproduction. Elle a mis bas quatre chatons vivants bien que l'un d'eux soit mort à l'âge d'un mois. Selon les propriétaires, ce chaton était aveugle sans anomalie du globe oculaire visible. Les autres chatons présentaient également des malformations. L'un d'entre eux présentait une anophthalmie du côté droit et était aveugle du côté gauche du fait d'un décollement et d'un

œdème de la rétine ainsi que de la présence de voies optiques rudimentaires, une ouverture palpébrale réduite et une orbite rétrécie. Les deux autres présentaient une anophtalmie bilatérale et l'un d'eux présentait une hydrocéphalie (Scott et al., 1975).

Finalement, dans une étude expérimentale menée par ces mêmes auteurs (1975), 3 chattes gestantes ont reçu quatre doses orales de 500 mg de griséofulvine à intervalles hebdomadaires à partir des jours 22, 29 ou 35 de la gestation respectivement et 1 autre chatte a reçu une dose de 1 000 mg par semaine à partir du jour suivant la reproduction. Les trois premières chattes n'ont pas mis au monde des chatons malformés bien que le taux de survie était faible. La dernière femelle a mis bas un chaton mort-né et malformé. Ce chaton présentait notamment un crâne bifide, un spina bifida des quatre premières vertèbres cervicales, une non-division des hémisphères cérébraux, une exencéphalie caudale et une compression du tronc cérébral du fait d'une angulation anormale de l'articulation atlanto-occipitale. Son cervelet avait la forme d'une barre transversale lisse et ne présentait pas de développement folié. Le palais était fendu sur toute sa longueur, sauf dans sa partie rostrale où l'os incisif semblait intact. Les deux cavités nasales communiquaient librement avec la cavité buccale et l'oropharynx. L'aspect histologique des yeux de ce chaton était normal. Un autre chaton apparaissait normal à la naissance mais a été retrouvé mort au bout de 18 jours avec un abdomen et des membres pelviens hypertrophiés suite à une anomalie cardiaque. En effet, le cœur était hypertrophié et les valves auriculo-ventriculaires gauches étaient absentes. Le foie était hypertrophié avec des bords arrondis et avait un aspect en noix de muscade (Scott et al., 1975).

Pourtant chez la femme, d'après les conclusions d'une étude cas-témoins menée par Czeizel et al. (2004) sur une partie des naissances hongroise survenue entre 1980 et 1996, aucune donnée en faveur d'un risque tératogène du traitement à base de griséofulvine par voie orale pendant la grossesse n'a été mise en évidence. Toutefois, bien que l'étude se basait sur 38 151 femmes enceintes ayant accouché de nouveau-nés sans aucune anomalie (groupe témoin) et 22 843 femmes enceintes ayant accouché de nouveau-nés présentant des anomalies congénitales, seulement, 7 femmes du groupe des cas et 24 femmes du groupe témoin ont reçu de la griséofulvine pendant leur grossesse. La réalisation d'une étude à l'échelle internationale permettrait de disposer de davantage de cas exposés ce qui pourrait être intéressant (Czeizel *et al.*, 2004b).

Concernant la griséofulvine, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible sur le site de l'Eudravigilance au 20/09/22 (EMA, 2022).

En conclusion, la griséofulvine serait néfaste pour la gestation chez les rongeurs, en impactant le taux de fécondation et la division cellulaire des zygotes, en augmentant le taux de résorption tout en réduisant la viabilité des nouveau-nés et en augmentant le nombre de malformations visualisées. Des malformations et une diminution de la viabilité des nouveau-nés seraient également possibles dans d'autres espèces comme l'espèce équine ou féline. Chez la femme, aucune association entre le traitement et la survenue de malformations n'a été mise en évidence. Dans l'espèce canine, aucune donnée n'est disponible. Toutefois, au vu des données dans les autres espèces, l'utilisation de la griséofulvine au cours de la gestation n'est pas recommandée.

B. Les azolés

• Kétoconazole

Le **kétoconazole** est un anti-fongique (Tableau 42) avec de nombreuses données disponibles concernant sa sécurité d'emploi au cours de la gestation. Toutefois, aucune donnée n'est disponible dans l'espèce canine. L'impact d'un traitement au kétoconazole au cours de la gestation a été étudié à différents moments de la gestation chez le rat, la souris, la femme.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant du kétoconazole et étant destinées à l'espèce canine, n'est disponible (EMA, 2015a).

L'altération de la stéroïdogenèse par un traitement à base de kétoconazole a été confirmée dans plusieurs études *in vitro*. Mason et al. (1985 et 1987) ont montré que le kétoconazole inhibait l'activité aromatasase qui convertit les androgènes en œstradiol. La valeur I50, c'est-à-dire la concentration nécessaire à une inhibition de 50% des enzymes *in vitro*, pour l'inhibition de l'activité aromatasase par le kétoconazole était de 60 μ M (Ian Mason *et al.*, 1985 ; Mason *et al.*, 1987). Or, un défaut dans l'activité aromatasase pourrait être responsable d'un pseudo-hermaphrodisme féminin. L'efficacité des agents antimycosiques imidazolés pour inhiber les multiples hydroxylations de la progestérone qui sont catalysées par les microsomes surrénaliens fœtaux humains a été définie. Bien que tous les agents antimycosiques imidazolés soient de puissants inhibiteurs des 16 α -, 17 α - et 21 α -hydroxylations de la progestérone, des profils inhibiteurs sélectifs étaient apparents. Le kétoconazole était l'inhibiteur le plus puissant des 16 α - et 17 α -hydroxylases de la progestérone surrénalienne fœtale humaine (Mason et al., 1987).

Gal et Orly (2014) ont étudié l'impact du kétoconazole sur l'activité de l'enzyme 20 α -HSD. Cette enzyme est initialement décrite comme une enzyme métabolisant la progestérone dans les cellules de la granulosa et son activité est régulée à la baisse dans le corps jaune lors de la gestation mais fortement stimulée, 24 h avant le part, afin de provoquer la chute en progestérone déclenchant la parturition. Une activité normale de cette enzyme est nécessaire dans l'induction de la parturition. Le kétoconazole n'a pas affecté l'activité de la 20 α -HSD et n'a pas induit de retard à la parturition par ce mécanisme (Gal et Orly, 2014b).

Chez des rongeurs, l'impact d'un traitement à base de kétoconazole à différents moments de la gestation a été étudié par Buttar (1989). L'administration de kétoconazole à la dose de 10, 25 ou 50 mg/kg du 6^e au 21^e jour de gestation à des rats ou à la posologie de 10, 20 ou 40 mg/kg du 6^e au 18^e jour de gestation à des souris a provoqué une augmentation de l'incidence des résorptions embryonnaires, une augmentation du nombre de mort-nés et un retard de la parturition. A la dose de 50 mg/kg, 100 % d'échecs à la parturition ont été observés (Buttar H., 1989). Dans cette étude, la molécule a également provoqué un retard de la puberté chez la progéniture qui était marquée par une descente tardive des testicules et un retard à l'ouverture vaginale (Buttar, 1989) ce qui permettait de suspecter une atteinte de la balance hormonale suite au traitement à base de kétoconazole pendant la gestation.

Dans une étude de Cummings et al. (1997), l'administration de kétoconazole à la dose de 0, 10, 30 ou 100 mg/kg du 1^{er} au 6^e jour de gestation à des rates a eu des effets néfastes sur le déroulé de la gestation. A la plus forte dose, une diminution du nombre de sites d'implantation, une diminution du poids utérin (portée et organe) ainsi que du poids des sites d'implantation ont été

mises en évidence. Du fait d'une diminution du poids corporel maternel à cette dose, des effets toxiques systémiques étaient redoutés chez les mères et l'expérience a été renouvelée mais avec des doses allant de 0 à 75 mg/kg. A la dose de 75 mg/kg, les effets observés à 100 mg/kg ont été confirmés. Toutefois, l'augmentation des pertes pré-implantatoires n'était plus significative et suivait la loi du « tout ou rien » c'est-à-dire que sur une gestation soit aucune perte n'était enregistrée, soit toute la portée était perdue (Cummings *et al.*, 1997). Les résultats de cette étude ont confirmé les observations de Buttar. Toutefois, les mêmes effets n'étaient visibles qu'à des doses plus élevées. Dans l'étude de Cummings *et al.* (1997), le taux de progestérone, hormone essentielle à l'implantation et au maintien de la gestation, était réduit aux deux doses les plus fortes, ce qui pourrait avoir contribué à l'échec précoce de gestation observé dans cette étude. L'augmentation de la LH sérique observée en même temps que la baisse de la progestérone pourrait être due à la perturbation de la boucle de rétrocontrôle des hormones stéroïdes entre l'ovaire et l'axe hypothalamo-hypophysaire (Cummings *et al.*, 1997).

Une autre expérience a été réalisée par cette même équipe afin de déterminer si le kétoconazole nuisait à l'implantation et au début de gestation par un effet direct ou indirect sur l'utérus. Dans ce but, des rates ovariectomisées ont reçu un régime hormonal à base de progestérone afin de mimer une gestation. Avec ce traitement, l'administration concomitante de kétoconazole à la dose de 75 ou 100 mg/kg n'a eu aucun effet. Ces données montraient alors que les ovaires étaient nécessaires pour observer l'effet secondaire du kétoconazole et que le remplacement exogène de la progestérone pouvait inhiber l'impact du kétoconazole. Ces données suggéraient l'existence d'un effet indirect du kétoconazole sur l'utérus. Ainsi, le blocage de l'implantation et l'induction de la résorption embryonnaire par le kétoconazole seraient médiés par une diminution de la production de progestérone ovarienne (Cummings *et al.*, 1997).

Amaral et Nunes Junior (2008) ont étudié l'impact du traitement à base de kétoconazole lorsqu'il était réalisé pendant la période clef de l'organogenèse, c'est-à-dire du 6^e au 15^e jour de gestation, à la dose de 80 mg/kg. Suite à ce traitement, une augmentation significative du nombre de résorptions post-implantatoires précoces ou tardives était également visible (Amaral et Nunes Junior, 2008).

De même, dans l'étude de Mineshima *et al.* (2012), lors d'un traitement unique à la posologie de 100 mg/kg réalisé au 10^e ou 11^e jour de gestation, une létalité et résorption complète de la portée a été mise en évidence. Lorsque le traitement était réalisé aux jours 9 ou 12, une augmentation des pertes post-implantatoires était visible. Les données utérines disponibles, y compris le nombre d'implantations, le nombre de fœtus vivants, le sexe-ratio de la portée et le poids fœtal, étaient comparables entre les groupes, à l'exception d'un poids fœtal légèrement inférieur du groupe traité au 8^e jour de gestation. A la dose de 30 mg/kg, une augmentation des pertes post-implantatoires étaient encore observées lorsque le traitement avait lieu au 10^e, 11^e ou 12^e jour de gestation. Le poids des fœtus était légèrement plus faible lorsque leurs mères ont été traitées au 10^e jour de gestation, les autres données étant comparables (Mineshima *et al.*, 2012).

Ainsi, le kétoconazole chez les rongeurs provoquerait une résorption embryonnaire et des pertes précoces et tardives.

Dans l'étude de Furukawa *et al.* (2008), les auteurs ont cherché à évaluer si le traitement à base de kétoconazole pourrait induire des modifications histologiques placentaires. Dans cette étude, 24 rates gestantes ont reçu un traitement par voie orale à la dose de 0 ou 25 mg/kg de

kétoconazole du 12^e au 14^e jour de gestation afin d'évaluer l'impact du traitement sur la morphologie placentaire. Aux jours de gestation 15, 17 ou 21, tous les embryons/fœtus et la moitié des placentas ont été retirés de l'utérus et pesés, le reste du placenta étant prélevé puis fixé pour analyse histologique. Le poids, le diamètre et l'épaisseur du placenta étaient statistiquement plus élevés chez les individus traités que chez ceux du groupe témoin aux trois jours d'analyse. Au jour de gestation 21, les placentas présentaient une hypertrophie. Les principales zones touchées par l'épaississement dans le placenta étaient la zone du labyrinthe et la zone basale (Furukawa *et al.*, 2008).

D'un point de vue histologique, au niveau de la zone du labyrinthe, le traitement au kétoconazole a entraîné une augmentation de l'activité mitotique des trophoblastes au 15^e jour de gestation et une dilatation kystique multiple des sinusoides maternels aux trois jours d'échantillonnage sans modifier le nombre de cellules apoptotiques. Au niveau de la zone basale, le traitement au kétoconazole a entraîné une augmentation des spongiotrophoblastes et des amas de cellules glycogènes aux deux derniers moments d'échantillonnage sans modifier le nombre de cellules apoptotiques. Cet effet était particulièrement visible en marge de la zone basale (Furukawa *et al.*, 2008).

Or, l'hypertrophie placentaire pourrait résulter d'une réaction compensatoire à la faible capacité de l'unité utéroplacentaire à transférer les éléments aux fœtus, d'une réponse adaptative pour faire face aux dommages placentaires ou une carence en œstrogène, un inhibiteur de la croissance placentaire notamment chez le rat. Or, dans cette étude, le kétoconazole a induit une augmentation des mitoses du trophoblaste au 15^{ème} jour de gestation qui semble compensée par la diminution observée au 17^{ème} jour de gestation mais n'a pas induit de dommages conséquents aux trophoblastes bien qu'une dilatation des sinusoides était observée. D'autre part, le kétoconazole semble être un inhibiteur de la stéroïdogenèse et il est connu que l'administration d'œstrogènes inhibe l'hypertrophie placentaire induite par le kétoconazole chez le rat (Ichikawa, 2006). Ainsi, les auteurs ont suggéré que l'hypertrophie de la zone du labyrinthe induite par le kétoconazole pourrait être attribuée à la prolifération du trophoblaste en réponse à l'inhibition de la synthèse des œstrogènes au cours du développement précoce du placenta (Furukawa *et al.*, 2008). Pourtant, aucune modification du taux d'œstrogènes n'était visible dans l'étude de Cummings (Cummings *et al.*, 1997).

Lors du développement placentaire normal, la zone basale est composée de petits éléments cytotrophoblastiques qui se différencient en cellules de glycogène et en spongiotrophoblastes après le 14^e jour de gestation, et la taille de la zone basale diminue en fonction du développement du placenta après le 15^e jour de gestation, puis les cellules de glycogène diminuent en nombre par glycogénolyse jusqu'au 21^e jour de gestation. Or, le kétoconazole est connu pour inhiber le CYP3A et les enzymes qui sont responsables de la biosynthèse des stéroïdes dépendants dans les tissus hépatiques et placentaires chez l'homme. Dans cette étude, on a constaté que le traitement au kétoconazole induisait une augmentation du nombre de cellules composées dans la zone basale. La croissance excessive de la zone basale pourrait être attribuée à un déséquilibre hormonal résultant de l'inhibition de la biosynthèse des stéroïdes ou à une éventuelle réaction rebond de certaines enzymes après l'arrêt du traitement au kétoconazole. En effet, une surcroissance de la zone basale est induite chez les rates gestantes qui sont ovariectomisées et alimentées en œstrogènes et en progestérone (Furukawa *et al.*, 2008).

Enfin, des effets directs sur les fœtus ont été visualisés chez le rat. Dans l'étude d'Amara et Nunes Junior (2008), des anomalies morphologiques de la progéniture ont été mises en évidence après traitement de groupes de rates gestantes par du kétoconazole à la dose de 80 mg/kg du 6^e au 15^e jour de gestation c'est-à-dire pendant la période clef de l'organogenèse. Au 21^e jour de gestation, les femelles ont été sacrifiées. Aucune anomalie n'a été constatée chez les fœtus du groupe témoin. Une syndactylie a été constatée chez trois fœtus (5,88 %) de la même portée du groupe de mères traitées au kétoconazole. Au total, 72 fœtus du groupe témoin et 51 fœtus du groupe de mères traitées au kétoconazole ont été observés pour des anomalies squelettiques. Parmi le groupe des animaux traités au kétoconazole, une recrudescence de certaines malformations concernant le squelette axial comme une ossification incomplète des sternèbres, une 15^e ou 14^e côte surnuméraire, une 7^e côte rudimentaire, une ossification incomplète frontale, pariétale ou encore une fente palatine, étaient observées. Enfin, en ce qui concerne le squelette appendiculaire, parmi le groupe traité au kétoconazole, une diminution des métacarpiens, métatarsiens ou phalanges distales ossifiés, une absence de phalanges distales ou proximales, de péroné ou de pubis et enfin, un raccourcissement du fémur, tibia ou pubis étaient observés en plus grande proportion que chez la progéniture du groupe témoin (Amaral et Nunes Junior, 2008).

L'équipe de Minishima et al. (2012), a également montré que le kétoconazole pouvait avoir des effets tératogènes importants chez les rongeurs. Des rates gestantes ont reçu une dose unique de kétoconazole par gavage oral à des jours spécifiques du 8^e au 15^e jour de gestation afin de déterminer si le traitement induisait des malformations congénitales et la fenêtre temporelle de traitement qui était associée à chaque malformation. Les mères ont subi une autopsie le 20^e jour de gestation, et les fœtus obtenus ont été examinés à la recherche de malformations externes, viscérales et squelettiques. Lorsque la mère a été traitée à la dose de 100 mg/kg au jour de gestation 12, 13, 14 ou 15, des malformations externes avec une incidence accrue ont été observées. Elles comprenaient la fente palatine, la micromélie et les anomalies digitales (brachydactylie, ectrodactylie, syndactylie). La fenêtre temporelle a été définie pour les différents types de malformations. L'incidence de l'alisphénoïde difforme augmentait à partir du moment où le traitement était réalisé après le 12^e jour de gestation jusqu'à atteindre un pic d'incidence maximale au 15^e jour. Des déformations des os des membres antérieurs (humérus court, radius courbé/court, cubitus courbé/court) ont été observées lorsque le traitement était fait entre le 12^e et le 15^e jour alors que c'était entre le 12^e et le 13^e jour pour les membres postérieurs (fémur, tibia ou péroné courbé/court avec ossification incomplète). Des anomalies de côtes ont été rapportées lorsque le traitement a eu lieu entre le 10^e et le 14^e jour de traitement (côtes courbées, discontinues et rugueuses). Sur cette même fenêtre temporelle, une augmentation de la fréquence des fusions costo-vertébrales a été mise en évidence. Les malformations viscérales observées dans les progénitures des mères traitées au kétoconazole comprenaient une communication interventriculaire, une petite vessie, un testicule ectopique, un lobe pulmonaire surnuméraire et une artère sous-clavière rétro-œsophagienne. Cependant, ces incidences étaient faibles ou comparables à celles du groupe témoin. Une létalité embryonnaire de 100% avec une résorption complète a été obtenue lors du traitement au 10^e et 11^e jour à cette dose ce qui rendait impossible la distinction de malformations induites par le traitement et ce qui a motivé la réalisation de la même expérience avec un traitement de kétoconazole à la posologie de 30 mg/kg. L'incidence de la 14^e côte était plus élevée dans le groupe dont les mères étaient traitées au 13^e jour de gestation, et plusieurs variations squelettiques, notamment la présence d'une 14^e côte et la présence de 25 vertèbres présacrées, étaient légèrement plus

nombreuses dans le groupe dont les mères étaient traitées au 10^e jour de gestation (Mineshima et al., 2012).

Chez des rongeurs, des malformations notamment squelettiques étaient visibles chez la progéniture des mères traitées au kétoconazole au cours de la gestation. Pourtant, chez la femme, le même constat n'a pas été réalisé. En effet, dans une étude de surveillance des bénéficiaires du Medicaid du Michigan conduite par Moudgal et Sobel (2003), 20 nouveau-nés avaient été exposés au kétoconazole au cours du 1^{er} trimestre et aucun ne présentait de malformations congénitales majeures bien que depuis cette étude, la FDA a reçu six rapports de malformations des membres associées à l'utilisation de ce médicament (Moudgal et Sobel, 2003).

De plus, dans l'étude rétrospective de Mølgaard-Nielsen et al. (2013), sur une cohorte nationale de tous les enfants nés vivants au Danemark entre le 1^{er} janvier 1996 et le 31 mars 2011 établie à partir du Registre médical des naissances, aucun risque significativement accru d'anomalies congénitales n'a été observé parmi les 72 grossesses exposées au kétoconazole et aucun regroupement apparent de malformations n'a été observé (Mølgaard-Nielsen *et al.*, 2013).

Enfin, dans l'analyse systématique de la littérature de Kazy et al. (2005), une étude de Rosa et al. a été rapportée. Rosa et al. ont comparé la fréquence d'utilisation du kétoconazole au cours des 2^e et 3^e mois de gestation chez les mères ayant eu des enfants présentant des anomalies congénitales et leurs témoins appariés dans le vaste ensemble de données basées sur la population de la surveillance cas-témoins hongroise des anomalies congénitales des enfants nés entre 1980 et 1996. Chez aucun groupe de nourrissons présentant des anomalies congénitales, l'incidence des traitements maternels à base de kétaconazole n'était plus élevée. Cette étude n'a pas réussi à démontrer un taux plus élevé d'anomalies congénitales chez les nourrissons dont les mères avaient reçu un traitement oral au kétoconazole pendant la grossesse (Kazy *et al.*, 2005c).

Pourtant, du fait de résultats en faveur de la tératogénicité de la molécule chez le rat, Janssen pharmaceuticals déconseille l'utilisation du kétaconazole par voie orale pendant la gestation chez la femme (Moudgal et Sobel, 2003).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible pour cette molécule sur le site de l'Eudravigilance au 20/09/22 (EMA, 2022).

En conclusion, de nombreux effets toxiques ont été mis en évidence au cours de la gestation chez les rongeurs comme une recrudescence de la létalité et des résorptions embryonnaires. Des modifications de l'équilibre hormonal ont également été détectées et pourraient être responsable d'un part retardé et d'un retard à la puberté mais aussi de lésions d'hypertrophie placentaire. L'effet le plus marquant du traitement à base de kétoconazole au cours de la gestation est l'augmentation de l'occurrence de malformations congénitales notamment squelettiques. Au vu des éléments rapportés et de l'absence de données de pharmacovigilance, il semble judicieux de contre-indiquer cette molécule au cours de la gestation chez la chienne.

- **Miconazole**

Les éventuels effets néfastes vis-à-vis de la gestation d'un traitement à base de **miconazole** (Tableau 43) ont été recherchés chez la souris et la femme.

Le dossier EPARS de l'EASOTIC® est disponible (EMA, 2015a). Le potentiel caractère embryotoxique ou feototoxique de la molécule a été testé chez le rat et le lapin. Dans l'étude menée chez le rat, le miconazole n'a pas eu d'impact sur la durée de gestation et les performances périnatales ou postnatales. Chez le lapin comme chez le rat, le miconazole n'a induit aucun effet tératogène. Chez les deux espèces, les malformations observées à la plus forte dose (100 mg/kg) étaient associées à une toxicité maternelle.

Chez la souris, Tiboni et al. (2008) ont réalisé une étude où un traitement unique à base de miconazole à la posologie de 60 mg/kg par voie intrapéritonéale a été réalisé au 8^e, 9^e ou 10^e jour de gestation, c'est-à-dire pendant la période d'organogenèse, afin de rechercher des anomalies de la reproduction au 18^e jour de gestation. Les animaux traités ont montré une dépression transitoire de l'activité (durant quelques heures) mais le traitement n'a pas affecté la viabilité maternelle et le poids corporel maternel. Il n'y a pas eu d'effets liés au traitement sur le poids corporel moyen des fœtus par portée. En revanche, des effets liés au traitement sur la viabilité embryonnaire, variables selon le moment de l'exposition, ont été observés. Des niveaux comparables de mortalité prénatale ont été observés dans les groupes témoins, soit un taux de pertes post-implantatoires de 14,7 %, 13,8 % et 14,7 % après l'injection du véhicule au trois jours de traitement respectivement. Lorsque les mères ont reçu du miconazole, les pertes post-implantatoires ont augmenté à 25,2% lorsque le traitement a été réalisé au 8^e jour de gestation avant de redescendre à 10,5 % lorsque le traitement a été réalisé au 9^e jour de gestation. Aucune différence statistiquement significative dans le taux de pertes post-implantatoires entre le groupe témoin et le groupe traité n'a été observée lorsque le traitement a eu lieu au 10^e jour de gestation. Il est toutefois à noter que l'administration combinée de miconazole et de métronidazole à la dose de 60 mg /kg a provoqué une augmentation des pertes post-implantatoires (26,2% et 26,4%) lorsque le traitement était réalisé aux jours 8 ou 9 de la gestation. Enfin, les anomalies axiales du squelette étaient les principales malformations observées dans l'étude. L'administration unique de miconazole a été associée à des pourcentages de fœtus présentant des anomalies du squelette qui était, au maximum, de 5,6 %. Cette fréquence maximale résultait d'un traitement des mères au 8^e jour de gestation et n'était pas significativement différente de celle observée dans le groupe témoin. En revanche, une synergie tératologique était visible lors de la co-administration de miconazole et de métronidazole à la dose de 60 mg/kg aux mères lors du 8^e ou du 9^e jour de gestation. En effet, la fréquence des malformations fœtales du squelette axial atteignait alors 26%, cette valeur étant significativement différente des valeurs obtenues lors d'un traitement unique ou dans le groupe contrôle. Les principales anomalies du squelette comprenaient des anomalies des vertèbres, plus fréquemment les vertèbres thoraciques et lombaires, qui étaient alors asymétriques, fendues et fusionnées. Les malformations des côtes, quant à elles, consistaient surtout en une fusion des côtes. L'exposition concomitante au miconazole et au métronidazole a également augmenté l'incidence de côtes surnuméraires, de côtes courtes et d'anomalies sternébrales (Tiboni *et al.*, 2008).

Bien qu'aucune véritable association entre des malformations majeures et le traitement à base de miconazole pendant la gestation n'a été détectée, des anomalies à l'échelle moléculaire ont pu être détectées chez des souris. Dans une étude d'Ashtarinezhad et al. (2014), des souris ont reçu une injection de miconazole à la dose de 60 mg/kg au 9^e jour de gestation dans le but d'identifier le mécanisme ou les changements bimoléculaires causés par le miconazole sur le tissu cérébral des fœtus de souris en utilisant la Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF). Au 15^e jour de gestation, les fœtus ont été disséqués. Les informations contenues dans les spectres d'absorption IRTF de tissu cérébral proviennent de tous les différents types de biomolécules

présentes dans ce tissu comme les lipides, les protéines, les glucides et les acides nucléiques. Les tissus cérébraux des fœtus dont les mères ont été traitées au miconazole présentaient une intensité plus faible dans les régions des lipides et de l'amide I par rapport au tissu cérébral témoin ce qui témoignait d'une diminution de la présence de ces éléments. La bande amide I est très sensible aux changements de conformation dans la structure secondaire des protéines, mais aucun décalage spectral n'a été observé dans la bande amide I (Ashtarinezhad et al., 2014).

Enfin, la même étude a été réalisée sur le tissu hépatique de fœtus de souris. Les spectres des tissus hépatiques de la progéniture issue de mères traitées par le miconazole présentaient une intensité plus faible dans les régions lipidiques ($2800-3000\text{ cm}^{-1}$ et 1466 cm^{-1}) par rapport au tissu hépatique témoin, en raison de la diminution de la teneur en lipides totaux. Aucun décalage spectral majeur n'a été observé dans les bandes liées aux protéines, aux acides nucléiques et aux glucides, ce qui indiquait qu'aucun changement majeur quantitatif ne s'était produit après le traitement au miconazole. Le rapport des acides nucléiques par rapport aux protéines totales était augmenté chez les fœtus exposés au miconazole pendant la gestation, indiquant ainsi que l'exposition a diminué la synthèse des protéines dans ces cellules. Le résultat des spectres différentiels pour la région des protéines a montré que l'intensité a diminué à 1620 cm^{-1} mais a augmenté à 1665 cm^{-1} , ce qui correspondait à des changements de conformation des protéines au niveau de la structure secondaire, témoignant du changement de configuration tertiaire des protéines après exposition du fœtus au miconazole (Ashtarinezhad et al., 2017).

Ainsi, suite au traitement des mères au miconazole lors de la gestation, les fœtus présentaient une modification de la composition moléculaire du tissu hépatique et cérébral. Au niveau cérébral, une diminution de la teneur en lipides a été mise en évidence alors que dans le tissu hépatique, une diminution de la teneur en lipides était associée à une réduction de la synthèse protéique et une altération de leur conformation ont été observées.

Chez la femme, l'équipe de Yamamoto et al. (1987) a montré que, *in vitro*, le miconazole était un inhibiteur de l'activité aromatasase dans le placenta humain et l'ovaire. En effet, l'activité aromatasase dans le placenta humain a été supprimée de manière concentration-dépendante par le miconazole après une exposition à des concentrations allant de 10 à 100 μM . La valeur I_{50} pour l'inhibition de l'activité de l'aromatasase par le miconazole était de 0,60 μM (Yamamoto et al., 1987). L'équipe de Mason et al. (1985), a confirmé dans deux études *in vitro*, que le miconazole se révélait être un puissant inhibiteur de l'activité stéroïde aromatasase des microsomes placentaires et ils y ont confirmé la valeur d' I_{50} pour l'inhibition de l'activité aromatasase par le miconazole de 0,6 μM (Ian Mason et al., 1985 ; Mason et al., 1987). La constante inhibitrice apparente (K_i) était de 55 nM, dans des conditions de dosage où le K_m apparent de l'androstènedione était de 220 nM. L'inhibition de l'activité de l'aromatasase par le miconazole était réversible par dilution. Des études spectrophotométriques ont révélé que le miconazole se liait au composant cytochrome P-450 du complexe aromatasase microsomal placentaire. Ces résultats appuyaient fortement l'idée d'une interaction directe du miconazole avec le cytochrome P-450 microsomal dans les microsomes placentaires humains avec une haute affinité entraînant l'inhibition de l'activité de l'aromatasase (Ian Mason et al., 1985).

Des données sont disponibles chez la femme suite à la réalisation d'études cas-témoins.

Dans l'étude de Rosa et al. (1987), en comparant les fréquences de prescription au cours du 1^{er} trimestre de différents antifongiques, Rosa et al. (197) ont montré qu'un risque d'avortements spontanés accru existait lors de l'exposition au miconazole. Deux cent cinquante expositions au miconazole parmi 4 264 avortements spontanés, comparées à 2 236 au cours du 1^{er} trimestre de 55 736 accouchements, ont fourni un risque relatif estimé de 1,4 (95% IC 1,2-1,5) témoignant du risque accru d'avortements spontanés. En effet, un grand nombre d'expositions à d'autres antifongiques n'a pas montré cette association, ce qui suggérait que les avortements spontanés étaient causés par les agents imidazolés (miconazole et clotrimazole) plutôt que par l'affection traitée. Aucune association statistiquement significative n'a toutefois été observée entre le traitement à base de miconazole et la fréquence globale des anomalies congénitales ou celle des anomalies congénitales spécifiques analysées (anomalies cardiovasculaires, fentes orales et spina bifida) (Rosa et al., 1987).

Une étude cas-témoins a été réalisée par Czeizel et al. (2004) sur l'ensemble des données de population de la surveillance cas-témoins hongroise des anomalies congénitales entre 1980 et 1996, afin d'évaluer le potentiel tératogène de la crème au miconazole en application vaginale. Cette étude comprenait 22 843 femmes dont les nouveau-nés ou les fœtus présentaient des anomalies congénitales, et 38 151 femmes dont les nouveau-nés ne présentaient aucune anomalie (témoins). Dans le groupe des cas, 24 (0,11 %) et dans le groupe des cas témoins, 46 (0,12 %) femmes enceintes ont été traitées au miconazole. Une prévalence plus élevée du traitement au miconazole n'a pas été trouvée pendant le 2^e ou le 3^e mois de grossesse parmi les femmes ayant accouché d'un nouveau-né présentant des malformations. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en termes de maladies aiguës ou chroniques maternelles, de prise médicamenteuse ou de prévalence de complications gestationnelles. La distribution du traitement au miconazole en fonction des mois de gestation ne différait pas entre les cas et les témoins. Ainsi, le traitement au miconazole topique pendant la grossesse n'augmentait pas le risque d'anomalies congénitales (Czeizel *et al.*, 2004c).

Dans une autre étude cas-témoins, les cas ont été identifiés par les systèmes de surveillance des anomalies congénitales de 10 États des États-Unis entre octobre 1997 et décembre 2003. Les témoins étaient des mères ayant accouché d'un seul enfant vivant sans anomalie, sélectionnées au hasard à partir des certificats de naissance au cours de la même période et dans les mêmes régions géographiques. Sur la base d'informations récoltées par entretien auprès des mères, l'exposition aux médicaments antifongiques au cours du 1^{er} trimestre a été comparée entre 7 047 cas de malformations congénitales isolées et 4 774 bébés témoins non malformés. Parmi les cas, 132 (1,9%) ont été exposés à des médicaments antifongiques au cours du 1^{er} trimestre et 84 témoins (1,8%) y ont été exposés. Presque toutes les femmes ont été traitées pour une candidose vulvovaginale, le plus souvent avec du miconazole, du terconazole et du clotrimazole. Les doses et la durée n'étaient pas précisées. Une légère augmentation du syndrome du cœur gauche hypoplasique a été notée (OR 2,3, 95% IC 1,04 -5,06), ainsi qu'une augmentation non significative de la survenue d'hernie diaphragmatique. Ces résultats ont suggéré que l'utilisation d'antifongiques au premier trimestre n'augmentait pas le risque de la plupart des malformations congénitales, bien que les auteurs estimaient que d'autres études devraient examiner l'association avec le syndrome cardiaque gauche hypoplasique (Carter *et al.*, 2010 ; Pilmis *et al.*, 2015).

De plus, il convient de noter que le miconazole est principalement disponible sous forme de spécialités à application locale cutanée dans l'espèce canine. Or, des études, comme celle d'Abrams et Weintraub (1983), ont montré que l'absorption systémique à travers les muqueuses notamment

vaginales, plus perméables que la peau, était limitée. L'absorption systémique après application vaginale de crème et de suppositoires de miconazole était respectivement de 1,03 et 0,85% (Abrams et Weintraub, 1983).

Pour le nitrate de miconazole, 2 954 évènements de pharmacovigilance sont rapportés au 20/09 et 17 d'entre eux sont relatifs à l'appareil reproducteur mais seulement 6 concernent des femelles gestantes (EMA, 2022).

- 6 concernent la gestation et la mise-bas : 2 avortements, 2 malformations congénitales, 1 résorption fœtale, 1 mortinatalité.

En conclusion, le traitement à base de miconazole ne semblait pas être tératogène chez la femme et chez la souris mais lors d'une co-administration avec du métronidazole, une synergie tératogénique était visible et de nombreuses malformations notamment squelettiques étaient observées. Toutefois, une réduction de la viabilité embryonnaire via une augmentation des pertes post-implantatoires était visible chez des souris traitées au miconazole au 8^e jour de gestation mais pas lorsque le traitement était réalisé au 9^e ou 10^e jour de gestation. Une modification de la composition moléculaire des tissus cérébraux et hépatiques des fœtus après traitement des mères a été mise en évidence. Au vu des voies d'administration utilisées et des données de pharmacovigilance disponibles chez le chien, peu de risques semblent être liés à l'utilisation du miconazole au cours de la gestation malgré son action anti-stéroïdogénèse démontrée *in vitro*.

- **Clotrimazole**

Le **clotrimazole** (Tableau 44) est un antifongique dont la sécurité d'emploi au cours de la gestation a été étudiée chez le rat, le lapin et la femme. Les potentiels effets néfastes étudiés concernent l'inhibition de la stéroïdogénèse, la survenue d'avortements et la survenue de malformations congénitales.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant du clotrimazole et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Dans l'étude de Sawyer et al. (1975), lorsqu'il était administré à des rats ou à des souris à la dose de 200 mg/kg/j par voie orale, le clotrimazole n'a produit aucune anomalie morphologique chez la progéniture (Sawyer *et al.*, 1975).

Les mêmes auteurs ont montré que lorsqu'il était administré à des lapins à la dose de 200 mg/kg/j par voie orale, le clotrimazole ne produisait aucune anomalie morphologique également. A des doses intravaginales de 100 mg/kg, le clotrimazole n'a pas eu d'effet sur la fertilité des lapins ou sur leur progéniture (Sawyer *et al.*, 1975).

Beaucoup de données sont disponibles chez la femme. *In vitro*, Mason et al. (1985) ont montré que le clotrimazole inhibait l'activité aromatasase du placenta humain. La valeur I50 pour l'inhibition de l'activité aromatasase par le clotrimazole était de 1,8 µM. De plus, le clotrimazole inhibait également l'activité de clivage de la chaîne latérale du cholestérol c'est-à-dire l'activité monooxygénase mitochondriale (Ian Mason et al., 1985). Enfin, le clotrimazole était un inhibiteur puissant de la 21-hydroxylase de la progestérone. Or, le déficit en 21-hydroxylase est responsable d'un grand nombre de cas d'hyperplasie congénitale des surrénales (Mason et al., 1987).

Plusieurs études ont montré la sécurité d'emploi du clotrimazole pendant la grossesse chez la femme.

Lors d'un essai clinique mené par French et Gad (1977), suite au traitement de 246 patientes souffrant d'une candidose vaginale par un traitement topique au clotrimazole avec un comprimé vaginal de 100 mg par jour pendant 6 jours et une crème au clotrimazole en application externe pour la femme et son partenaire, aucun événement lié au traitement vis-à-vis de la gestation n'a été déploré. Les nouveau-nés ont été examinés en post-partum pour vérifier leur état de santé général et la présence d'une éventuelle infection fongique. Une infection fongique n'était présente que chez 3 des nouveau-nés dont 2 étaient nés de mères qui ne présentaient pas d'infection au moment de l'accouchement. Il n'y avait pas de relation statistiquement significative entre l'infection de la mère par *Candida* et d'autres maladies chez le nouveau-né, bien que 9 des mères chez lesquelles *Candida* avait été isolée pendant la grossesse ont donné naissance à des enfants atteints d'autres maladies, contre 4 des mères non infectées (French et Gad, 1977).

De même, après un traitement identique sur des candidoses vaginales, aucun effet secondaire vis-à-vis de la grossesse n'a été mis en évidence malgré des traitements parfois répétés (Haram et Digranes, 1978).

En comparant les fréquences de prescription au cours du premier trimestre de différents antifongiques, l'équipe de Rosa et al. (1987) a montré un risque accru d'avortements spontanés suite à un traitement à base de clotrimazole. Cent douze traitements au clotrimazole parmi les avortements spontanés, comparés à 1086 parmi les accouchements, ont fourni un risque relatif de 1,4 (limites de confiance à 95% 1,1-1,6) témoignant du risque accru d'avortements spontanés. En effet, un grand nombre d'expositions à d'autres antifongiques n'ont pas montré cette association, ce qui suggérait que les avortements spontanés étaient causés par le clotrimazole plutôt que par l'affection traitée. En revanche, aucune association statistiquement significative n'a été observée entre le traitement à base de clotrimazole et la fréquence globale des anomalies congénitales ou la fréquence des anomalies congénitales spécifiques analysées (anomalies cardiovasculaires, fentes orales et spina bifida) (Rosa et al., 1987).

Dans une étude cas-témoins basée sur la population hongroise entre 1980 et 1992, Czeizel et al. (1999) ont cherché à évaluer les effets tératogènes potentiels de l'administration vaginale et/ou topique de clotrimazole. L'ensemble des données comprenait 18 515 grossesses dans le groupe des cas et 32 804 grossesses dans le groupe des contrôles avec 7,1 % des femmes dans le groupe des cas et 7,7 % des femmes dans le groupe contrôle qui ont utilisé du clotrimazole pendant leur grossesse. L'utilisation du clotrimazole n'a pas été clairement associée à une augmentation de la prévalence totale d'un quelconque groupe d'anomalies congénitales. Il semblerait toutefois que l'utilisation du clotrimazole était associée à une diminution de la prévalence de la cryptorchidie (Czeizel *et al.*, 1999).

Dans une autre étude cas-témoins, les cas ont été identifiés par les systèmes de surveillance des anomalies congénitales de 10 États des États-Unis entre octobre 1997 à décembre 2003. Les témoins étaient des mères ayant accouché d'un seul enfant vivant sans anomalie, sélectionnées au hasard à partir des certificats de naissance au cours de la même période et dans les mêmes régions géographiques que les mères du groupe des cas. Sur la base d'informations récoltées par entretien auprès des mères, l'exposition aux médicaments antifongiques au cours du 1^{er} trimestre a été comparée entre 7 047 cas de malformations congénitales isolées et 4 774 bébés témoins non

malformés. Parmi les cas, 132 (1,9%) ont été exposés à des médicaments antifongiques au cours du 1^{er} trimestre et 84 témoins (1,8%) y ont été exposés. Presque toutes les femmes ont été traitées pour une candidose vulvovaginale, le plus souvent avec du miconazole, du terconazole et du clotrimazole. Les doses et la durée n'étaient pas précisées. Une légère augmentation du syndrome du cœur gauche hypoplasique a été notée (OR 2,3, 95% IC 1,04 -5,06), ainsi qu'une augmentation non significative de la survenue d'hernie diaphragmatique. Ces résultats suggéraient que l'utilisation d'antifongiques (toute molécule confondue) au 1^{er} trimestre n'augmentait pas le risque de la plupart des malformations congénitales, bien que les auteurs estimaient que d'autres études devraient examiner l'association avec le syndrome du cœur gauche hypoplasique (Carter *et al.*, 2010 ; Pilmis *et al.*, 2015).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible pour cette molécule sur le site de l'Eudravigilance le 20/09 (EMA, 2022).

En conclusion, *in vivo*, aucune donnée n'est en faveur d'un risque tératogène accru suite au traitement à base du clotrimazole chez le rat, le lapin et la femme malgré son effet sur la stéroïdogenèse explicité *in vitro*. Toutefois, une relation entre le traitement à base de clotrimazole au cours de la grossesse et l'induction d'avortements spontanés pourrait exister selon une étude menée chez la femme. Aucune donnée n'est disponible chez le chien mais les résultats des études disponibles ne contre-indiquent pas l'utilisation du clotrimazole lors de la gestation.

- **Posaconazole**

Aucun article concernant la sécurité d'emploi au cours de la gestation du **posaconazole** (Tableau 45) n'a été trouvé.

Dans les données disponibles dans le VIDAL sur le Moxafil®, médicament à destination humaine contenant du posaconazole, le fabricant a signalé que les études de développement péri et post-natales conduites chez le rat avaient montré qu'à des doses d'expositions inférieures à celles obtenues aux doses thérapeutiques utilisées en médecine humaine, le posaconazole provoquait des modifications et des malformations du squelette, une augmentation de la durée de gestation, des dystocies, une diminution de la taille des portées et de leur viabilité (Pilmis *et al.*, 2015 ; VIDAL France, 2022).

Le dossier EPARS du Posatex® est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a). Des informations sont disponibles dans le dossier EPARS du Posatex®. Trois études de fertilité ont été menées chez le rat avec le posaconazole. Dans une étude, à la dose de 45 mg/kg, une augmentation significative du nombre de résorptions a été observée. Cinq études de développement embryonnaire ont été menées avec le posaconazole chez le rat et le lapin. Aucun signe de tératogénicité n'a été signalé. Une toxicité embryonnaire/foétale a été observée chez le rat et le lapin à des doses toxiques pour la mère. La DSEO la plus faible pour l'embryo/foetotoxicité était de 6 mg/kg (à partir d'une étude de développement péri- et post-natal chez le rat) (EMA, 2008b).

Chez le lapin, le posaconazole était embryotoxique à des doses supérieures aux doses thérapeutiques utilisées chez l'homme. Comme observé avec d'autres agents antifongiques azolés, ces effets sur la reproduction ont été considérés comme liés à un effet du traitement sur la stéroïdogenèse. Le posaconazole n'était, par contre, pas génotoxique dans les études *in vitro* et *in vivo* (Pilmis *et al.*, 2015 ; VIDAL France, 2022)

Concernant le posaconazole, au 13/10/22, 1 095 évènements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine et seulement 2 concernant l'appareil reproducteur : 2 cas de malformations congénitales (EMA, 2022).

Aucune donnée n'est disponible concernant la sécurité d'emploi du posaconazole au cours de la gestation chez la chienne mais des effets tératogènes sont rapportés chez le rat et le lapin. Le traitement n'est pas recommandé pendant la gestation.

- ***Enilconazole***

Les éventuels impacts négatifs lors d'un traitement à base d'**énilconazole** (Tableau 46) au cours de la gestation ont été étudiés chez le poisson, le rat, le lapin et le chat. L'énilconazole, fongicide vétérinaire, est également appelé imazalil lorsqu'il est utilisé dans l'agriculture.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de l'énilconazole et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Chez le poisson zèbre, des tests de toxicité développementale ont été réalisés *in vitro*. Dans ce but, dans l'étude de Sisman et Türkez (2010), des embryons de poisson zèbre ont été exposés de 0,5 à 144 h post-fécondation à de l'imazalil à différentes concentrations : 5, 10, 20, 50 et 100 µM. Même à faible concentration, le fongicide a altéré le développement des embryons et les effets observés étaient dose-dépendants. A partir de 10 µM, l'imazalil a affecté négativement la survie et l'éclosion des embryons qui y ont été exposés. L'analyse morphologique des embryons a montré que des anomalies pouvaient être plus fréquentes suite à l'exposition à l'imazalil comme une pigmentation réduite, une notochorde ondulée, un tronc tordu, un défaut de la queue et un œdème cardiaque. Enfin, l'analyse cytogénétique a montré que l'exposition à ce fongicide augmentait la fréquence des aberrations chromosomiques structurales et du nombre de micronoyaux et que ces augmentations étaient dose-dépendantes (Şişman et Türkez, 2010).

Chez le rat, une étude *in vitro*, conduite par Menegola et al. (2006), dans laquelle des embryons de rats ont été mis en culture pendant 48 h avec des concentrations de 10 à 100 µM d'énilconazole a également montré que cette exposition induisait des malformations sévères concentration-dépendantes. Les altérations enregistrées se situaient plus spécifiquement au niveau du premier et du second arc branchial, structures embryonnaires métamérisées qui apparaissent dans la région céphalique de l'embryon. Les arcs branchiaux apparaissaient anormaux, réduits voire fusionnés. Des retards du développement du neuropore, de la vésicule optique ou des anomalies du développement de cette dernière étaient également visualisés. La dose sans effet indésirable observé (NOEL) était de 5 µM. Une analyse histologique a été réalisée dans le but d'analyser les altérations tissulaires au niveau des organes affectés sans qu'aucun signe de mort cellulaire n'ait été observé (Menegola et al., 2006). Ainsi, des effets embryotoxiques de l'énilconazole étaient visibles *in vitro*.

D'autres études, *in vivo*, ont été réalisées chez le rat par cette même équipe. Plusieurs études multigénérationnelles chez le rat ont montré une augmentation de la durée de gestation, une diminution du nombre de petits vivants et une augmentation du nombre de petits mort-nés à la dose de 80 mg/kg (Menegola et al., 2006).

Les études de toxicité aiguë, subaiguë et chronique ont montré que l'imazalil était une substance bien tolérée. Aucune irritation oculaire ou cutanée n'a été observée aux doses thérapeutiques. La fertilité et la capacité de reproduction n'ont pas été affectées. Aucune embryotoxicité et

tératogénicité n'a été observée. Aucun potentiel mutagène ou cancérigène n'a été trouvé (Thienpont *et al.*, 1981).

Tanaka a étudié l'impact de l'imazalil lorsqu'il était incorporé à l'alimentation des souris mâles et femelles à des niveaux alimentaires de 0, 0,012, 0,024 et 0,048 % pendant 5 semaines avant l'accouplement jusqu'au sevrage. Aucun effet négatif significatif n'a été observé sur la taille et le poids des portées, ni sur le sexe-ratio à la naissance. Certains paramètres de développement comportemental (comportement de natation, temps pour se retourner quand placé sur le dos, comportement de fuite face au vide, guidage par l'olfaction, comportement d'exploration, performances en labyrinthe) de la progéniture ont été altérés par le traitement. Il était impossible de prédire si ces altérations étaient des effets à distance faisant suite au traitement *in utero* ou s'ils faisaient suite au traitement lors de la lactation ou post-sevrage (Tanaka, 1995).

Chez le lapin, l'administration de 20 mg/kg d'énilconazole pendant toute la période d'organogenèse a provoqué une diminution du gain de poids corporel maternel et de la consommation alimentaire, une diminution de la taille de la portée et une augmentation de la résorption embryonnaire (Menegola *et al.*, 2006).

Dans une étude d'Hnilica et Medleau (2002), l'énilconazole a été employé dans des chatteries où une dermatophytose de longue date a été diagnostiquée. De ce fait, 22 chats naturellement infectés par *Microsporum canis* ont été traités avec de l'énilconazole topique à 0,2 % et suivis pendant 180 jours. Les traitements ont été répétés tous les 3 jours pour un total de huit applications. Trois femelles étaient gestantes au début de l'étude. Pendant la période de traitement, 10 chatons étaient nés. Les périodes de gestation, les mises bas et les poids à la naissance étaient normaux chez tous les chats même ceux ayant reçu plusieurs traitements. Toutefois, deux chatons nés vivants, ne s'étaient pas développés et étaient morts après plusieurs jours. D'après les registres de l'élevage, ce taux de mortalité était typique de cette chatterie. Cependant, aucune autopsie n'a été pratiquée. Dans cette étude, l'énilconazole topique à 0,2 % a été généralement bien toléré même chez les animaux gravides (Hnilica et Medleau, 2002).

Enfin, chez le chien, les études de toxicité aiguë, subaiguë et chronique ont montré que l'imazalil était une substance bien tolérée. Aucune irritation oculaire ou cutanée n'a été observée aux doses thérapeutiques. La fertilité et la capacité de reproduction n'ont pas été affectées et aucune preuve d'embryotoxicité et de tératogénicité n'a été observée. Aucun potentiel mutagène ou cancérigène n'a été trouvé (Thienpont *et al.*, 1981).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible au 20/09/22 pour l'énilconazole (EMA, 2022).

En conclusion, des effets embryotoxiques sont observés dans les études *in vitro* mais ces effets ne sont globalement pas confirmés par les études *in vivo*. Toutefois, quelques études mettent en avant une altération des capacités cognitives, une diminution du nombre de petits par portée, une augmentation de la résorption embryonnaire et de la mortinatalité. Les données ne sont pas suffisantes pour définir concrètement le risque de l'emploi de l'énilconazole au cours de la gestation chez la chienne, mais ce risque apparaît faible aux vues des données disponibles chez le chat et le chien.

C. Les polyènes

• Nystatine

La **nystatine** (Tableau 47) est un antifongique contenu dans des spécialités à application topique intra-auriculaire dans l'espèce canine. La sécurité d'emploi de la molécule au cours de la gestation est peu étudiée. Des données sont disponibles chez le rat, le lapin et la femme.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la nystatine et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Chez le rat, l'impact d'un traitement à base de nystatine a été étudié par l'administration de la molécule aux mâles et aux femelles avant et après conception. Dans une étude expérimentale menée par Larson et al. (2000), après un traitement par voie intra-veineuse à la dose de 0,5, 1,5 ou 3 mg/kg/jour de rats mâles pendant 4 semaines avant la reproduction et de rats femelles pendant 2 semaines avant la reproduction et poursuivi jusqu'au 6^e jour de gestation, aucun impact sur la reproduction (nombre de corps jaunes, nombre de résorptions embryonnaires ou de portées avec résorption embryonnaire, nombre de sites d'implantation, la fertilité, le nombre d'implants non vivants par portée, le nombre de portées avec des implants non vivants, le pourcentage de pertes pré-implantatoires ou post-implantatoires par portée) et sur les caractéristiques morphologiques des portées obtenues n'a été mis en évidence (Larson *et al.*, 2000).

Chez la femme, dans une étude de surveillance menée entre 1985 et 1992 sur 229 101 grossesses parmi les bénéficiaires de Michigan Medicaid, dans laquelle 489 nouveau-nés ont été exposés à la nystatine au cours du 1^{er} trimestre et 1881 nouveau-nés à tout moment de la grossesse, il n'y avait aucune association avec des malformations congénitales telles que des fentes palatines, des anomalies cardiovasculaires, le spina bifida, la polydactylie, des défauts de réduction de membres et l'hypospadias. Ces données ne supportaient pas une association entre la molécule et les malformations congénitales (Briggs et Freeman, 2015).

Dans une autre étude, menée par Rosa et al. (1987), la fréquence de prescription au cours du 1^{er} trimestre de la nystatine par voie intra-vaginale lors de grossesses pour lesquelles les enfants nés présentaient des anomalies congénitales a été comparée à la fréquence de prescription lors de grossesses où les enfants n'en présentaient pas. Aucune association statistiquement significative n'a été observée entre la prescription de nystatine et la fréquence globale de survenue d'anomalies congénitales ou entre la prescription de la nystatine et la fréquence de survenue de certaines anomalies congénitales spécifiques (anomalies cardiovasculaires, fentes palatines, spina bifida). De plus, aucune association entre le traitement à la nystatine et la survenue d'un avortement spontané n'a été mise en évidence (Rosa et al., 1987).

Dans une autre étude cas-témoins menée par Czeizel et al. (2003), sur 38 151 femmes enceintes qui ont accouché de nouveau-nés sans aucune malformation (groupe témoin) et 22 843 femmes enceintes qui ont eu des fœtus ou des nouveau-nés avec des anomalies congénitales (groupe de cas), 106 (0,5%) femmes du groupe des cas et 143 (0,4%) femmes enceintes du groupe des témoins ont été traitées par nystatine par voie orale. Un potentiel tératogène a été suspecté suite à la comparaison du groupe ayant donné naissance à des nouveau-nés touchés par l'hypospadias et la totalité des contrôles. Ce potentiel tératogène était suspecté en considérant les traitements réalisés pendant la période critique de cette anomalie congénitale soit pendant le 2^{ème} ou le 3^{ème} mois de gestation mais pas en considérant les traitements réalisés pendant l'entièreté de la grossesse. Les auteurs ont conclu que la prise de nystatine par voie orale pendant la grossesse

présentait peu de risques tératogène pour le fœtus mais qu'une association serait possible entre l'hypospadias et la nystatine et que celle-ci devrait être étudiée davantage (Czeizel et al., 2003).

Finalement, la nystatine notamment en application intra-vaginale apparaît sécuritaire au cours de la grossesse chez la femme. D'ailleurs, d'après des systèmes de classement international comme celui de la FDA et d'après les auteurs également, la nystatine serait le traitement de 1^{er} choix en cas d'affections fongiques locales malgré une efficacité moindre que d'autres traitements (Murase et al., 2014).

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible concernant la nystatine sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

Au vu des spécialités disponibles pour l'espèce canine et sachant que la nystatine est mal absorbée après administration orale, à partir de la peau et des muqueuses intactes (ANSES, 2021), le risque tératogène semble réduit. L'emploi de cette molécule pendant la gestation apparaît sécuritaire chez la chienne malgré l'absence de données dans l'espèce cible.

6. Les insecticides

A. Les isoxazolines

- **Afoxolaner**

Dans le cadre de l'obtention de l'AMM, l'innocuité de l'**afoxolaner** (Tableau 48) au cours de la gestation a été testé sur des animaux de laboratoire comme le rat et le lapin. Par la suite, le laboratoire Boehringer-Ingelheim a financé une étude pour démontrer l'innocuité au cours de la reproduction chez la chatte du Nexgard Combo®.

Dans les dossiers EPARS du Frontpro®, du Nexgard Spectra® et du Nexgard®, les mêmes études de reprotoxicité sont utilisées (EMA, 2013a ; EMA, 2014b ; EMA, 2019b).

Des études de reprotoxicité ont été menées chez le rat. Les rates ont reçu de l'afoxolaner à la dose de 1, 3, 5, 10, 20, 30 ou 75 mg/kg/j pendant 7 à 14 jours avant l'accouplement puis jusqu'à la fin de la lactation alors que les mâles ont reçu les mêmes doses à partir de 70 jours avant l'accouplement. Une toxicité aigüe parentale a motivé l'euthanasie des individus traités à la posologie de 75 mg/kg/j. Une baisse de la consommation alimentaire et une réduction du gain de poids corporel ont été observées chez les femelles des groupes traités à la dose de 20 ou 30 mg/kg/j. Un nombre moyen plus faible de naissances, une réduction du poids corporel de la progéniture, des pertes de portées, une taille de portée vivante plus faible ainsi qu'une diminution du nombre de sites d'implantation ont été remarqués. Aucun effet n'a, par contre, été noté sur la durée de la gestation, la fertilité (tant chez les femelles que chez les mâles) ou le processus de parturition. Ainsi, des doses de 20 mg/kg/j ont été associées à des effets sur le taux d'implantation, la taille de la portée et le poids des petits (EMA, 2013a ; EMA, 2014b ; EMA, 2019b).

Enfin, des études de toxicité sur le développement ont été menées chez le rat et le lapin. Dans deux études, l'administration d'afoxolaner à des doses de 3, 5, 10, 25, 30 ou 50 mg/kg/j à des rats, du 6^e au 19^e jour de gestation, a entraîné une atteinte générale des femelles traitées se traduisant par une diminution du gain de poids corporel, une perte de poils et une réduction de la consommation alimentaire. A partir de la dose de 25 mg/kg/j, une réduction du poids fœtal moyen a été observée. Aucune malformation fœtale n'a été mise en évidence au cours de l'étude. Cette étude a permis de définir la NOEL pour le développement embryonnaire à 10 mg/kg/j (EMA, 2013a ; EMA, 2014b ; EMA, 2019b).

Deux études ont également été réalisées chez le lapin. L'afoxolaner a été administré aux doses de 3, 10, 15, 30 ou 45 mg/kg/j du 7^e au 28^e jour de gestation. Les mêmes observations ont été faites sur les mères que dans l'étude précédente dès la dose de 10 mg/kg/j. D'ailleurs, trois femelles (45 mg/kg/jour et 3 mg/kg/jour) ont avorté au 28^e jour de gestation en raison d'une perte de poids corporel marquée. Aux doses de 10 et 30 mg/kg/j, une diminution marquée du poids fœtal a été observée. Cette diminution était plus importante chez le lapin que chez le rat (18,5% et 19,4% contre 11,1%) mais comme dans l'étude précédente, elle n'était accompagnée d'aucune malformation (EMA, 2013a ; EMA, 2014b ; EMA, 2019b).

Dans une étude de Tielemans et al. (2021), l'innocuité de la molécule a été étudiée au cours de la gestation chez la chatte en utilisant le Nexgard® Combo, un produit topique endectoparasiticide pour chats, composé d'une combinaison d'esafoxolaner, d'éprinomectine et de praziquantel. L'esafoxolaner est un composé purifié de S-énantiomère de l'afoxolaner. Les effets

potentiels d'administrations répétées de NexGard® Combo chez des chattes reproductrices ont été recherchés dans cette étude randomisée en aveugle. Trente-deux femelles de fertilité prouvée par l'obtention d'une ou deux portées complètement saines antérieurement à l'étude, ont reçu des doses mensuelles du solvant de la spécialité ou de la spécialité à une fois ou trois fois la dose maximale recommandée soit à la dose de 4,5, 31,1 et 1,5 mg/kg ou de 13,5, 93,4, et 4,5 mg/kg d'ésafoxolaner, praziquantel et éprinomectine respectivement. Après deux doses mensuelles, les femelles et les mâles, également de fertilité prouvée, ont été accouplés. Après diagnostic de gestation positif ou maximum 90 jours de tentative d'accouplement, les femelles ont été séparées. Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe témoin et les groupes traités par NexGard Combo® en ce qui concerne la durée de la gestation, l'indice d'accouplement ou de conception (femelles gestantes par couple), l'indice de gestation (femelles avec des chatons vivants par femelle gestante), le taux d'avortement, le nombre de chatons mort-nés, le nombre de chatons présentant des anomalies morphologiques et le sexe-ratio des chatons. Le nombre de chatons nés par portée était significativement plus élevé dans les groupes traités avec NexGard Combo® que dans le groupe témoin. La proportion de chatons nés vivants et vivants au sevrage était significativement plus élevée dans le groupe traité à triple dose que dans le groupe témoin. Le poids corporel moyen des chatons à 7 jours et à 56 jours, ainsi que leur croissance entre ces 2 jours étaient significativement plus faibles dans les groupes traités par la spécialité par rapport aux témoins. Il n'y a aucune explication quant à la raison pour laquelle les femelles traitées avec NexGard® Combo ont produit un plus grand nombre de chatons et de chatons vivants à la naissance et au sevrage. Des fluctuations de la taille des portées sont attendues chez les félins, des portées plus grandes chez les animaux traités ne sont pas considérées comme liées au traitement ou comme indésirables. Ainsi, les poids corporels plus faibles des chatons dans les groupes traités pourraient s'expliquer par la taille significativement plus grande des portées qui imposait alors une compétition pour les nutriments, les poids corporels des chatons des groupes traités par NexGard® Combo restant cohérents avec les données de la littérature. Dans le cadre de cette étude, NexGard® Combo administré mensuellement à des chattes reproductrices jusqu'à 3 fois la dose d'exposition maximale, pendant la reproduction et la lactation, n'a pas eu d'impact sur les paramètres de reproduction et n'a pas provoqué d'effets indésirables significatifs chez les femelles et les chatons. Il est toutefois à noter que cette étude a été financée par Boehringer-Ingelheim et que certains auteurs étaient des employés de la firme (Tielemans *et al.*, 2021).

Concernant l'afoxolaner, 58 790 évènements de pharmacovigilance sont rapportés le 19/09/22 dont 155 concernent la reproduction et dont 51 concernent les femelles gestantes au moment du traitement (EMA, 2022).

- 50 cas concernent la gestation et la parturition : 1 cas de poids anormal de la progéniture, 1 cas de taille anormale de la portée, 13 avortements, 14 anomalies observées à la naissance, 1 dystocie, 1 cas de momification fœtale, 2 cas de résorption fœtale, 1 omphalite, 2 cas de parturition prématurée, 2 cas d'avortement avec avorton, 24 cas de mortinatalité dont 2 morts intra-utérines.
- 1 cas concerne le nouveau-né : 1 anomalie congénitale du système reproducteur

En conclusion, bien qu'aucune donnée ne soit disponible chez le chien, au vu des posologies et de la NOEL définie par les études de toxicité reproductive et développementale ainsi que des données dans l'espèce féline, la molécule apparaît relativement sécuritaire pendant la gestation bien que tout risque ne puisse être exclu.

- **Fluralaner**

Dans le cadre de l'obtention de l'AMM, des études de reprotoxicité et de toxicité développementale ont été réalisées concernant le **fluralaner** (Tableau 49). D'autres études ont cherché à évaluer la sécurité d'emploi vis-à-vis de la gestation du fluralaner. Des données étaient disponibles chez des volailles et un cas d'utilisation de la molécule chez une chienne gestante était rapporté également.

Le fluralaner est une molécule particulièrement utile pour traiter les poux rouges. L'étude randomisée et en aveugle de Huyghe et al. (2017) a été conçue pour étudier la sécurité d'emploi de cette molécule vis-à-vis des performances reproductrices des poulets au triple de la dose recommandée (1,5 mg/kg) pendant le double de la durée recommandée (4 administrations avec un intervalle d'une semaine plutôt que 2 administrations). Aucune différence significative vis-à-vis des performances reproductrices, c'est-à-dire vis-à-vis du nombre d'œufs pondus par jour, leur poids, le taux d'œufs viables à 7 jours d'incubation, l'éclosabilité ou encore le nombre, le poids et la viabilité des poussins éclos, n'a été recensée entre le groupe traité et le groupe contrôle. La conception de l'étude ne prévoyait pas la distinction des effets sur les performances reproductrices mâles ou femelles (Huyghe et al., 2017).

Dans le dossier EPARS du Bravecto®, des études de reprotoxicité menées dans l'espèce canine sont disponibles. Dans l'étude de reprotoxicité du BRAVECTO®, 40 chiens Beagle adultes ont été traités sans fluralaner (10 femelles, 10 mâles) ou avec trois fois la dose proposée par le fabricant (10 mâles et 10 femelles), 3 fois à 8 semaines d'intervalle en commençant 12 semaines ou 4 semaines avant la date d'accouplement prévue pour les mâles et pour les femelles respectivement. Le traitement a été poursuivi jusqu'au sevrage des chiots pour les femelles et jusqu'à la mise-bas pour les mâles. Aucun effet indésirable n'a été remarqué, sur les adultes ou sur les chiots. Le nombre de chiots sevrés était équivalent dans le groupe témoin et dans le groupe traité. Par conséquent, il a été conclu que ce produit pouvait être administré sans danger aux chiens et chiennes reproducteurs mais aussi aux chiennes gestantes ou allaitantes (EMA, 2013b).

D'ailleurs, dans l'étude de Dryden et al. (2016), visant à évaluer l'efficacité du fluralaner pour réduire le prurit et les lésions dermatologiques lors d'infestation par les puces, une chienne gestante a été incluse dans l'étude. Bien que le protocole de l'étude exigeait que les chiennes ne soient pas gestantes, reproductrices ou allaitantes pendant les 84 jours de l'étude, une chienne du groupe traité au fluralaner était devenue gestante et a donné naissance à des chiots au 49^e jour de l'étude. Le fluralaner étant autorisé pour les chiennes en gestation et en lactation, cette chienne a poursuivi l'étude et a donné naissance à une portée de chiots en bonne santé (Dryden et al., 2016).

Concernant le fluralaner, à l'échelle européenne, au 19/09/22, 19 628 cas de pharmacovigilance sont rapportés dont 426 concernent la fonction reproductrice. 239 de ces évènements font suite à un traitement au cours de la gestation tel que (EMA, 2022) :

- 1 cas concerne le nouveau-né : 1 cas d'anomalie congénitale du tractus reproductif.
- 236 cas concernent la gestation et la parturition : 98 mortinatalités dont 4 morts intra-utérines, 11 cas où le poids de la progéniture était anormal, 10 cas où la taille des portées était anormale, 48 avortements, 96 anomalies détectées à la naissance, 9 dystocies, 2 cas de momification fœtale, 11 cas de résorption fœtale, 2 cas de mortalité fœtale, 1 cas d'omphalite, 13 cas de mortalité périnatale, 1 cas de désordre au part, 22 cas de parturition prématurée, 1 cas d'avortement avec avorton.

- 2 cas concernent le placenta : 2 cas d'anomalie placentaire non déterminée

En conclusion, au vu des données disponibles dans l'espèce canine et des données de pharmacovigilance, la molécule apparaît sûre d'utilisation au cours de la gestation. Ces données sont en accord avec les résultats obtenus chez les volailles.

- **Sarolaner**

L'innocuité du **sarolaner** (Tableau 50) au cours de la gestation a été évaluée chez le rat et le lapin.

Les études de toxicité développementale sont les mêmes dans les dossiers EPARS des trois spécialités destinées à l'espèce canine contenant du sarolaner (EMA, 2015b ; EMA, 2017a ; EMA, 2019c).

Afin d'étudier la toxicité potentielle du sarolaner sur le développement, deux études dans lesquelles le sarolaner a été administré par voie orale à des rats et des lapins ont été fournies. Ces études ont permis d'évaluer la toxicité maternelle et embryonnaire/fœtale ainsi que le potentiel tératogène pendant la période d'organogenèse. La NOEL pour la toxicité maternelle et celle pour le développement embryonnaire/fœtal étaient identiques et ont été évaluées à 3,2 mg/kg/j chez le rat et à 3,0 mg/kg/j chez le lapin. Aucun effet tératogène n'a été rapporté. Les auteurs ont considéré que la toxicité pour le développement était secondaire à la toxicité maternelle et que le sarolaner n'avait pas d'effet foetotoxique direct (EMA, 2015b ; EMA, 2017a ; EMA, 2019c).

Aucune donnée supplémentaire n'a été trouvée concernant la sécurité d'emploi du sarolaner pendant la gestation.

Concernant le sarolaner, au 19/09/22, 27 393 événements de pharmacovigilance sont rapportés, dans l'espèce canine à l'échelle européenne. Trente-neuf d'entre eux concernent la fonction reproductrice et 16 concernent des événements survenus lors du traitement de femelles gestantes (EMA, 2022) :

- 16 cas concernant la gestation et la parturition : 4 avortements, 8 anomalies présentes à la naissance, 1 dystocie, 1 résorption fœtale, 1 mortalité périnatale, 1 part prématuré, 6 mortinatalités.

En conclusion, les données sont rares concernant la sécurité d'emploi du sarolaner pendant la gestation. Toutefois, il convient de rappeler que l'administration n'est que mensuelle chez le chien et non pas quotidienne. En l'absence de toxicité parentale, aucun effet embryotoxique n'est attendu pour le sarolaner, rendant cette molécule possible d'utilisation selon les données disponibles chez le rat et le lapin.

- **Lotilaner**

Peu de données sont disponibles concernant la sécurité d'emploi du **lotilaner** (Tableau 51) au cours de la gestation.

Les études évaluant le caractère toxique vis-à-vis du développement embryonnaire sont les mêmes dans les dossiers EPARS des différentes spécialités contenant du lotilaner (EMA, 2017b ; EMA, 2021). Dans l'étude évaluant la toxicité développementale, des rats ont été traités à la dose de 9, 18 ou 50 mg/kg/j. Une toxicité maternelle a été mise en avant à la dose de 50 mg/kg/j.

Cependant, aucun résultat n'a indiqué une quelconque embryotoxicité, foetotoxicité ou tératogénicité chez le rat (EMA, 2017b ; EMA, 2021).

Aucune autre donnée concernant l'emploi du lotilaner pendant la gestation n'a été recensée.

Concernant le lotilaner, 2 251 événements de pharmacovigilance sont rapportés le 19/09/22 dans l'espèce canine à l'échelle européenne. 10 d'entre eux concernent la fonction reproductrice. Parmi ces 10 événements, 4 se sont déroulés chez des femelles gestantes. 1 cas de gestation, 2 cas d'anomalies détectées à la naissance et 1 cas de malformations d'un nouveau-né sont rapportés ainsi qu'1 cas de troubles congénital du tractus reproductif (EMA, 2022).

En conclusion, peu de données sont disponibles et aucune ne concerne l'espèce de destination. Aucune preuve de toxicité lors de la gestation n'a été recensée chez des rongeurs.

B. Les phénylpyrazolés

• Fipronil

Le **fipronil** (Tableau 52) est une molécule très répandue dans les spécialités vétérinaires. Sa sécurité d'emploi vis-à-vis de la gestation a été évaluée chez le rat, le lapin mais aussi le chat et le chien.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant du fipronil et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Chez le poisson zèbre, une étude a été réalisée par Stehr et al. (2006). Elle consistait à exposer des embryons de poisson zèbre au fipronil à des concentrations de 0,007, 0,023, 0,07, 0,23, 0,7, 2,3, et 11 μM soit 0,003, 0,01, 0,033, 0,1, 0,333, 1,0, et 5,0 $\mu\text{g/L}$ respectivement. Pour déterminer la fenêtre temporelle des défauts du développement induits par le fipronil, les embryons ont été exposés à la concentration de 1,1 μM (0,5 $\mu\text{g/l}$) de fipronil par tranche horaire de 8 h couvrant les intervalles de 0 à 48 h après la fécondation avant d'être transféré dans de l'eau sans fipronil. Les embryons exposés au fipronil ont présenté une dégénérescence de la notocorde, un raccourcissement de l'axe rostro-caudal du corps, des mouvements de queue inefficaces et des contractions musculaires non coordonnées le long de l'axe du corps en réponse au toucher. Ce phénotype était cohérent avec celui observé lors de la perte de la neurotransmission inhibitrice réciproque par les interneurons glycinergiques dans la moelle épinière. Les profils d'expression des marqueurs génétiques et protéiques spécifiques du développement de la notocorde n'ont pas été affectés par le fipronil. Les effets du fipronil sur la notocorde étaient phénotypés par l'exposition à la strychnine, un antagoniste des récepteurs glycinergiques, à la concentration de 70 μM . En revanche, l'exposition à la gabazine, un puissant antagoniste GABA, n'a pas provoqué de dégénérescence de la notocorde. Les résultats ont suggéré que le fipronil entravait le développement des voies locomotrices spinales chez le poisson en inhibant un sous-type du récepteur à la glycine structurellement apparenté (Stehr *et al.*, 2006).

Le caractère neurotoxique du fipronil a été évalué *in vitro* chez les mammifères et notamment chez les rongeurs.

Dans l'étude de Sidiropoulou et al. (2011), des cellules de neuroblastomes de souris ont été cultivées. Après avoir été laissées pendant 24 h dans des boîtes de culture à puits, la différenciation des cellules a été induite en remplaçant le milieu de croissance, ce dernier étant agrémenté de

respectivement 0, 1, 5 ou 10 μM de fipronil. Des tests ont montré qu'à ces concentrations, le fipronil n'altérait pas la viabilité des cellules de neuroblastomes de souris en cours de différenciation. L'exposition aux trois concentrations de fipronil pendant 24 h a entraîné une réduction significative du nombre de processus axonaux se développant à partir des cellules en incubation. La plus faible concentration réduisait ce développement de 50%. Une analyse par western blott a révélé que le niveau d'expression de la tubuline restait inchangé. En revanche, ce pesticide a provoqué une grave perturbation de la voie de transduction du signal ERK 1/2- MAP kinase, importante pour le développement (Sidiropoulou *et al.*, 2011).

Enfin, dans l'étude de Lassiter *et al.* (2009), la neurotoxicité développementale du fipronil a été étudiée sur une lignée cellulaire neuronotypique dérivée d'un phéochromocytome de rat. Pour les études à l'état indifférencié, après mise en culture des cellules, le milieu a été changé pour inclure des concentrations variables de fipronil (1-100 μM). Pour les études sur les cellules en cours de différenciation, 24 h après l'ensemencement, le milieu a été changé avec ou sans les agents de test (fipronil à 1-100 μM), et les cellules ont été examinées jusqu'à 6 jours plus tard, avec des changements de milieu toutes les 48 h. L'addition de fipronil à des cellules indifférenciées a provoqué une réduction immédiate de la synthèse de l'ADN avec un effet de seuil entre 3 et 10 μM mais l'augmentation de la concentration à 100 μM a entraîné une baisse encore plus marquée de la synthèse d'ADN. Avec une exposition plus longue, l'effet néfaste du fipronil s'était accru à toutes les concentrations, progressant jusqu'à un arrêt de la synthèse de l'ADN de plus de 90 % à 100 μM . Pour évaluer si la synthèse de l'ADN est une cible spécifique du fipronil, les effets sur la synthèse des protéines ont ensuite été comparés en utilisant les mêmes expositions. Une exposition de 1 h au fipronil a provoqué une baisse de la synthèse des protéines. Une exposition de 24 h n'a pas entraîné de compromission importante de la viabilité cellulaire évaluée par fixation au bleu trypan. Néanmoins, le fipronil a produit un stress oxydatif, comme en témoigne l'augmentation de la peroxydation lipidique et du taux de MDA. Sur les cellules en cours de différenciation, le fipronil a provoqué une diminution de la synthèse d'ADN aboutissant à une réduction du nombre de cellules sauf à dose faible. Cet effet était temps-dépendant. A partir de 50 μM , une perte progressive et massive de la viabilité cellulaire a été mise en évidence. Les cellules en voie de différenciation ont également montré une sensibilité beaucoup plus grande au stress oxydatif, atteignant des niveaux de MDA et de LPO beaucoup plus élevés. Lors de co-administration avec de la vitamine E, l'effet oxydatif a été éliminé mais pas la perte en cellules prouvant ainsi que la perte cellulaire ne s'expliquait pas par le stress oxydatif (Lassiter *et al.*, 2009). Ainsi, le fipronil apparaît neurotoxique *in vitro*.

Des études *in vivo* ont également été réalisées chez le rat. Dans l'étude d'Udo *et al.* (2014), des rates gestantes ont reçu un produit commercial contenant du fipronil par voie orale à des doses de 0,1, 1,0 ou 10,0 mg/kg/j du 6^e au 20^e jour de gestation. A toutes les doses, une toxicité maternelle légère a été visible lors de la 2^{ème} semaine d'expérience et cette toxicité était également observée au cours de la 3^{ème} semaine pour les rates traitées à la plus forte dose. Cependant, aucun effet n'a été observé sur le gain de poids gestationnel ou la durée de la gestation. Pour le développement de la progéniture, aucune différence dans les paramètres de croissance n'a été observée entre les groupes. Cependant, en considérant le développement des réflexes, les résultats ont montré que le développement du réflexe de géotaxie négative, c'est-à-dire la capacité à s'éloigner quand le raton est placé tête en avant vers le sol sur un plan incliné, était retardé chez la progéniture à la plus faible dose de fipronil, et que la préhension palmaire était perdue plus tôt aux doses de fipronil les plus faibles et intermédiaires. Or, la géotaxie négative est un test de développement qui reflète le

développement de l'ajustement postural dynamique et nécessite l'intégrité du système vestibulaire ainsi que du cervelet. De plus, la préhension palmaire est un réflexe primitif or, un réflexe primitif chez le nourrisson est considéré comme anormal lorsqu'il est absent ou diminué ou qu'il persiste au-delà de l'âge limite normal de sa disparition. Les résultats ont montré une perte plus précoce de la préhension palmaire, ce qui suggérait une formation prématurée et irrégulière du cerveau. Par conséquent, étant donné que les réflexes néonataux pouvaient être considérés comme un indice de la maturation du cerveau, les auteurs ont conclu que le fipronil à la plus faible dose pourrait affecter les mécanismes neuronaux responsables de la maturation correcte du cerveau et notamment la maturation précoce (indiquée par la préhension palmaire) (Udo *et al.*, 2014).

Dans une autre étude d'Eisa *et al.* (2017), dans le but d'étudier le caractère tératogène du fipronil, des rates gravides ont reçu 1/10 de la DL50 (2,1 mg/kg) et 1/30 de la DL50 (0,7 mg/kg) du 6^e au 15^e jour de gestation soit pendant la période d'organogenèse. Le poids corporel et la longueur des fœtus viables ont significativement diminué aux deux doses testées alors que le poids corporel maternel était invariable au cours de l'étude. Le poids du placenta lors du traitement à la dose de 1/10 de la DL50 de fipronil uniquement était significativement diminué par rapport au contrôle et le même résultat a été obtenu pour le poids de l'utérus bien que la différence n'atteignait pas la significativité. Le nombre de fœtus, de sites d'implantation et de fœtus résorbés n'a pas montré de changement significatif. Il y avait une augmentation significative de l'occurrence de certaines anomalies (absence de vertèbre coccygienne, absence de sternèbre) lors du traitement aux doses de 2,1 mg/kg et de 0,7 mg/kg. La fréquence de malformations de l'os crânien et de côtes courtes a augmenté de manière significative par rapport aux témoins à la dose de 2,1 mg/kg alors qu'elle n'a pas montré de changement significatif à une dose plus faible. La fente palatine à la plus faible dose était significativement plus fréquente par rapport aux témoins mais pas à la plus forte dose. De plus, l'occurrence de l'hypoplasie du cœur et des poumons et de l'atrophie hépatique ou rénale aux deux doses testées n'a pas montré de changement significatif vis-à-vis de leur occurrence (Eisa *et al.*, 2017).

Dans une autre étude de Ohi *et al.* (2004), des rates gravides ont été traitées avec une administration unique par voie topique de solution saline ou de trois doses de fipronil (70, 140 et 280 mg/kg) au jour 0 de gestation, jour de la détection de spermatozoïdes dans le frottis vaginal. L'indice de gestation (rapport entre les rates gestantes et les rates présentant du sperme dans le vagin) était significativement plus faible dans le groupe recevant la dose la plus élevée de fipronil par rapport au groupe témoin (Ohi *et al.*, 2004).

Afin d'examiner l'influence de l'exposition périnatale au fipronil sur le développement néonatal du système reproducteur femelle, dans l'étude de Barros *et al.* (2016), des rates gestantes ont reçu par voie orale du fipronil à la dose de 0,03, 0,3 ou 3 mg/kg du 15^e jour de gestation au 7^e jour après la naissance. Aucun signe de toxicité maternelle n'a été observé au cours du traitement. L'exposition périnatale à la plus forte dose de fipronil (3 mg/kg) a retardé l'âge de l'ouverture vaginale et du premier œstrus sans affecter de façon marquée la distance anogénitale. De plus, chez les animaux exposés à 0,3 mg/kg de fipronil, les cycles œstraux étaient significativement plus longs et leur nombre était réduit pendant la période d'évaluation. Cependant, la fertilité, les taux hormonaux, le comportement sexuel et l'histologie des ovaires (nombre de follicules et de corps jaunes) et de l'utérus (hauteur épithéliale) n'ont montré aucune altération marquée. Dans cette étude, le fipronil a interféré avec la mise en place de la puberté et de la cyclicité sans affecter l'appareil reproducteur, sa viabilité ou sa fertilité. Il est ici difficile de séparer les effets liés au traitement pendant la gestation

de ceux liés au traitement post-natal (de Barros *et al.*, 2016). Ces données suggèrent toutefois une altération hormonale au cours de la gestation et/ou du développement.

Dans une revue de la littérature, Gupta et Anadón (2018) ont évoqué une étude de reprotoxicité menée chez le lapin. Après un traitement par voie orale à base de fipronil à la posologie de 0, 0,1, 0,2, 0,5 ou 1 mg/kg/j du 6^e au 19^e jour de gestation, aucune toxicité pour le développement de la progéniture n'a été relevée malgré la mise en évidence de signes de toxicité maternelle (Gupta et Anadón, 2018).

Enfin, dans une revue systématique de la littérature, l'Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority a évoqué des études menées chez le chien et le chat qui ont montré que le fipronil pouvait être appliqué en toute sécurité chez ces animaux pendant la gestation et la lactation, sans effets indésirables pour les parents ou la progéniture (Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority, 2011).

Concernant le fipronil, au 19/09/22, 21 627 évènements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine et 24 d'entre eux se sont déroulés suite au traitement d'une femelle gestante (EMA, 2022).

- 24 cas concernent la gestation ou la parturition : 2 cas de poids anormal de la progéniture, 7 cas d'avortements, 8 cas d'anomalies détectées à la naissance, 2 dystocies, 1 résorption fœtale, 2 mortalités périnatales, 1 parturition prématurée, 1 avortement avec avorton, 6 mortinatalités.

En conclusion, du fait des données disponibles chez le rat, le lapin, le chat et le chien, le fipronil apparaît sécuritaire lors de la gestation si on considère les paramètres physiques de la progéniture. Toutefois, une neurotoxicité sur les cellules en cours de différenciation, un défaut de maturation cérébrale et un retard à la puberté de la progéniture sont suspectés chez le rat suite à l'exposition au fipronil. Ainsi, il faut plus de données pour conclure sur son potentiel impact à long terme sur la progéniture. Une étude rapportait toutefois un effet tératogène de la molécule dès la dose de 0,7 mg/kg.

- **Pyriprole**

Le **pyriprole** (Tableau 53) n'est disponible que dans une spécialité à destination de l'espèce canine.

Un dossier EPARS est disponible sur le site de l'EMA pour cette spécialité, le Prac-Tic® (EMA, 2015a).

Dans une étude de tératogénicité menée chez le rat, le pyriprole a été administré par voie orale du 6^e au 20^e jour après l'accouplement à des doses de 0, 4, 8 et 16 mg/kg/j. L'étude n'a pas montré de potentiel tératogène bien qu'à la plus forte dose testée un retard de croissance des fœtus a été révélé supposément suite à la maternotoxicité. La DSEO pour la toxicité fœtale était de 8 mg/kg/j chez le rat (EMA, 2006).

Aucun article n'a été recensé concernant la sécurité d'emploi du pyriprole au cours de la gestation.

Concernant le pyriprole, au 19/09/22, 362 évènements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine. L'un d'entre eux s'est déroulé suite au traitement d'une femelle gestante. En effet, un cas d'anomalie congénitale est rapporté (EMA, 2022).

En conclusion, les données qui concernent la sécurité d'emploi du pyriprole au cours de la gestation sont rares. Les études de reprotoxicité et les données de pharmacovigilance ne laissent pas supposer de problème majeur à son utilisation pendant la gestation en l'absence de signes de toxicité maternelle.

C. Les pyréthrinoïdes

- **Perméthrine**

La **perméthrine** (Tableau 54) est présente dans de nombreuses spécialités à destination de l'espèce canine. Sa sécurité d'emploi au cours de la gestation a été testée chez le rat, le lapin, la femme et le chien.

Des dossiers EPARS sont disponibles pour les spécialités Activyl Tick Plus® et Vectra 3D® uniquement (EMA, 2015a).

Dans le dossier EPARS de l'Activyl Tick Plus®, les études de reprotoxicité stipulaient que jusqu'à des doses de 170 mg/kg/j de perméthrine donnée à des rats, aucun signe de foetotoxicité ou de maternotoxicité n'était mis en évidence. Aucune preuve de toxicité de la perméthrine pour le développement n'a été révélée à la dose de 225 mg/kg/j chez le rat et à la posologie de 1 200 mg/kg/j chez le lapin (EMA, 2012).

Dans le dossier EPARS du Vectra 3D®, les données de reprotoxicité stipulaient que la perméthrine augmentait le nombre et le pourcentage de résorptions précoces et tardives chez le lapin à la dose de 1 800 mg/kg/j. L'administration d'un des excipients a provoqué des effets tératogènes à des doses inférieures à celles provoquant une toxicité maternelle soit à 125 mg/kg/j chez le rat et à 300 mg/kg/j après application cutanée chez le lapin (EMA, 2013c).

Dans l'étude de Kim et al. (2002) menée chez des rats, un traitement des mères par voie sous-cutanée à la dose de 10 mg/kg du 6^e au 18^e jour de gestation ou par voie intrapéritonéale à la dose de 200 mg/kg au même moment, a entraîné un retard dans l'ouverture de la vulve chez la progéniture femelle. La distance ano-génitale de la progéniture mâle dont les mères ont été exposées à l'un ou l'autre de ces traitements, a diminué de manière significative lorsqu'elle a été mesurée aux 3^e, 15^e et 21^e jour de vie. Une augmentation du poids des organes reproducteurs a également été mise en évidence (utérus, vagin, ovaire, testicules) alors que des modifications hormonales telles qu'une augmentation du taux de testostérone et une réduction du taux d'œstrogène ont été observées. Une exposition *in utero* avec de la perméthrine a altéré la maturation sexuelle des nouveau-nés chez le rat (Kim et al., 2002).

Chez la femme, quelques cas d'exposition à la perméthrine ont été rapportés. Le cas d'une femme de 27 ans, souffrant d'arachnophobie et ayant utilisé de façon excessive des aérosols à la perméthrine au cours de sa gestation, a été rapporté par Borkhardt et al. (2003). Elle a été admise dans un service de gynécologie en raison d'un travail prématuré alors qu'elle était à la 35^e semaine de grossesse avant de donner naissance par césarienne à un enfant prématuré sans aucun signe vital. Après 25 minutes de réanimation, des battements cardiaques ont été entendus mais l'examen physique a révélé une hépatomégalie et des infiltrations nodulaires livides de la peau. Les examens paracliniques ont dévoilé une hypertension pulmonaire associée à une insuffisance tricuspide. Une hémorragie intracrânienne bilatérale a été diagnostiquée. Le nourrisson est décédé 48 h après sa naissance d'une défaillance multi-organique. Outre les graves lésions cérébrales déjà diagnostiquées par l'échographie, l'autopsie a révélé une infiltration diffuse des poumons, du foie et

de la rate. Les auteurs ont supposé que la perméthrine avait généré des aberrations chromosomiques dans les cellules précurseurs hématopoïétiques entraînant une leucémogénèse. Dans une étude *in vitro*, les auteurs ont essayé de générer des réarrangements au sein d'un oncogène en exposant des cellules à la perméthrine à la dose de 50 µM. Après 24 h d'exposition, les cellules traitées à la perméthrine présentaient un réarrangement, alors que les cellules non traitées ne présentaient que le gène de type sauvage. Ces résultats ont appuyé l'hypothèse avancée par les auteurs bien que des conclusions définitives ne puissent être tirées d'un cas isolé (Borkhardt *et al.*, 2003).

Un deuxième cas a été rapporté par Garayar Cantero *et al.* (2020). Ce cas concernait une femme de 28 ans, atteinte de rosacée fulminans, affection dermatologique rare, qui avait reçu une multitude de traitement au cours de sa gestation jusqu'à être traitée avec une crème à base de perméthrine à 5% deux fois par jour pendant 6 semaines à partir de la 25^e semaine de grossesse. Au vu de l'évolution clinique très satisfaisante, par la suite, il a été conseillé d'appliquer la crème uniquement en cas d'apparition de nouvelles lésions. La grossesse a abouti à un accouchement spontané à terme sans incident à déplorer et aucune anomalie n'a été rapportée chez l'enfant (Garayar Cantero *et al.*, 2020).

Dans une étude rétrospective à plus grande échelle, Kennedy *et al.* (2005) ont cherché à examiner la sécurité de l'exposition à la perméthrine dans le cadre d'un traitement anti-poux pendant la grossesse. Parmi les femmes recrutées, 113 ont reçu de la perméthrine à un moment ou un autre de leur grossesse. Il y a eu 106 naissances vivantes, six avortements spontanés, un avortement thérapeutique et une malformation majeure chez la progéniture des femmes ayant utilisé la perméthrine au cours du 1^{er} trimestre. Aucune différence significative n'a été rapportée entre le groupe exposé et le groupe témoin qui a refusé le traitement par manque de certitude sur les risques pour le déroulé de la gestation. Les résultats de cette étude ont suggéré que l'utilisation de produits topiques à base de perméthrine pendant la grossesse était relativement sûre chez la femme (Kennedy *et al.*, 2005).

Mytton *et al.* (2007) ont réalisés une étude de cohorte rétrospective contrôlée dans laquelle aucune différence statistiquement significative n'a été constatée concernant l'issue de la grossesse entre les femmes traitées avec de la perméthrine (n= 196) et leurs témoins appariés (n= 784). Dans l'ensemble, seuls 10,9 % (n= 66) des traitements ont été effectués au cours du 1^{er} trimestre (Mytton *et al.*, 2007).

Cependant, une étude de reprotoxicité menée chez le chien à trois fois la dose thérapeutique d'Activyl tick Plus® contenant de la perméthrine a révélé une réduction significative du nombre de chiots vivants. Toutefois, aucune étude n'a été réalisée à la dose thérapeutique, aussi l'impact clinique de cette découverte reste inconnu (EMA, 2012).

Concernant la perméthrine, au 19/09/22, 6 512 évènements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine dont 16 sont rapportés chez des femelles gestantes (EMA, 2022).

- 16 cas concernent la gestation et la parturition : 6 avortements, 6 anomalies détectées à la naissance, 2 résorptions fœtales, 2 mortalités périnatales, 3 mortinatalités.

En conclusion, la perméthrine n'induirait pas d'effet néfaste sur la viabilité de la progéniture chez la femme et le rat lorsque le traitement n'est pas surdosé. Les données disponibles chez le rat stipulent que des effets sur la maturation sexuelle peuvent survenir. Des effets mutagènes peuvent être redoutés lors d'une exposition trop fréquente ou à trop

forte dose. De plus, les seules données obtenues chez le chien ne sont pas en faveur de son utilisation au cours de la gestation.

- **Deltaméthrine**

La sécurité d'emploi de la **deltaméthrine** (Tableau 55) au cours de la gestation a été testée chez la souris et le rat.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant de la deltaméthrine et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Chez la souris, dans l'étude d'Armstrong et al. (2013), l'exposition dès le 1^{er} jour de gestation et jusqu'au sevrage à la dose de 0, 1 ou 3 mg/kg de deltaméthrine tous les 3 jours, a provoqué des différences d'expression de certains gènes sensibles à l'insuline ou codant des transporteurs du glucose bien qu'aucune différence de poids ou de glycémie n'a été remarquée entre les différents groupes de progéniture jusqu'à leur 5 mois de vie. L'expression de certains transporteurs du glucose a significativement diminué après une exposition périnatale à la dose de 1 mg/kg. Des diminutions significatives de l'expression de gènes lipogéniques comme Srebp1, Acc-1, Fabp4, Cd36, Lpl et Scd-1 étaient remarquées lorsque les mères ont été traitées à la dose de 1 mg/kg. Avec cette exposition, une diminution de l'expression de Ppar γ et de Cebp α , régulateurs de l'adipogenèse, a été visualisée. D'autres régulateurs de l'adipogenèse et du métabolisme lipidique comme Nrf2 ont été régulés à la baisse. La diminution de l'expression de l'ARNm des gènes cibles en aval de Nrf2 suggérait une diminution du niveau ou de l'activité de la protéine Nrf2. Enfin, des diminutions significatives de cytokines (Tnf, Cd11c) pour les deux groupes de traitement ont été observées. Ainsi, l'exposition à la deltaméthrine au cours du développement n'a pas eu d'effet manifeste sur le poids corporel, mais elle a diminué la transcription de gènes spécifiques ce qui pourrait perturber le métabolisme des lipides et du glucose si la progéniture était confrontée à des changements de régime ou d'environnement (Armstrong et al., 2013).

Dans une autre étude, menée par Aziz et al. (2001) cette fois, l'exposition des souris mères à la deltaméthrine à la dose de 1 mg/kg du 14^e au 20^e jour de gestation a provoqué chez la progéniture une diminution significative des performances d'apprentissage et de mémoire à 6 et 12 semaines faisant suite à une augmentation significative de l'activité de l'acétylcholinestérase et de la diminution de la concentration en benzilate de 3H-quinuclidinyle dans la région de l'hippocampe. Des coupes histologiques de l'hippocampe examinées au microscope chez la progéniture âgée de 6 semaines ont montré une augmentation significative de l'intensité de l'expression de GAP-43, protéine exprimée lors de la croissance neuronale, dans les neurones granulaires et pyramidaux chez les rats exposés à la deltaméthrine par rapport aux témoins. Des observations similaires ont été notées après 12 semaines de traitement, avec une expression légèrement moindre de GAP-43. La sur-expression de GAP-43 a permis de mettre en évidence le retard de développement et de croissance neuronale chez la progéniture exposée à la deltaméthrine. Toutefois, aucune différence de poids et aucune malformation n'a été visible au cours de l'étude (Aziz *et al.*, 2001).

Dans une autre étude de Kumar et al. (2013), après administration maternelle de deltaméthrine par voie intrapéritonéale à la posologie de 0,75 mg/kg/j du 7^e au 10^e ou encore du 11^e au 14^e jour de gestation, il a été mis en évidence une sur-expression significative de la rééline, molécule de la matrice extracellulaire impliquée dans le développement de la lamination cérébelleuse, l'alignement des fibres gliales et l'arrangement des cellules de Purkinje. Cette sur-expression de la rééline a permis de révéler l'arrêt de migration de ces cellules juste sous la couche

des cellules granuleuses faisant suite à la mauvaise orientation et l'hypertrophie des fibres gliales. Un mauvais alignement des cellules de Purkinje a également été visualisé. La croissance des neurites a également été inhibée entraînant ainsi, une diminution de la densité en épines, de la longueur des dendrites principales et de la largeur de la tige dendritique. Au vu des résultats, les auteurs ont supposé que la deltaméthrine exerçait des effets neurotoxiques via l'accumulation de rééline intra-cellulaire, bloquant ainsi la migration des cellules granulaires et des cellules de Purkinje et provoquant une inhibition de la croissance des neurites. Or, cette altération du développement cérébelleux pourrait entraîner des déficits de la coordination motrice (Kumar *et al.*, 2013).

Chez les rates gestantes, Saillenfait *et al.* (2016) ont montré qu'après un traitement à la deltaméthrine à la dose de 0, 1, 1,5 ou 10 mg/kg/j par voie orale du 13^e au 19^e jour de gestation, la deltaméthrine n'a pas affecté le taux d'implantation, le nombre de pertes post-implantatoires, le poids des fœtus ou leur viabilité à la naissance. Un seul nouveau-né dont la mère a été traitée à la dose de 10 mg/kg était malformé. La molécule n'a pas, non plus, affecté la maturation sexuelle de la progéniture. En effet, la distance anogénitale n'a pas été modifiée chez les fœtus mâles et aucune modification de l'expression des gènes impliqués dans le transport du cholestérol et la synthèse de stéroïdes testiculaires (SRB1, StAR, P450scc, 3βHSD, P450 17 A1, 17βHSD) n'a été mise en avant. De plus, il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la production testiculaire *ex vivo* de 17-α-hydroxyprogesterone, d'androstènedione et de testostérone. En revanche, une toxicité maternelle a été mise en évidence à la posologie de 10 mg/kg/j et elle se manifestait par des symptômes neurologiques (tortillements, diminution de l'équilibre, posture ou mobilité anormale avec augmentation du polygone de sustentation...) et une réduction du poids corporel. Ainsi, jusqu'à la dose maternotoxique, aucun effet sur la différenciation sexuelle mâle n'a été mise en évidence chez le rat (Saillenfait *et al.*, 2016).

En revanche, dans l'étude de Joya et Sangha (2016), des signes de toxicité pour la reproduction et le développement étaient observés à plus faibles doses. Les rates ont reçu de la deltaméthrine par voie orale à la dose de 0,01 ou 0,1 mg/kg/j tout au long de la gestation. Lorsqu'elles étaient traitées à la plus forte dose, les rates n'ont pas mis bas. Des kystes ovariens et des résorptions utérines ont été visualisées. A la plus faible dose, la taille des portées ainsi que le poids des petits étaient réduits. Les paramètres de développement étaient altérés par rapport à la progéniture du groupe témoin. Ces résultats suggéraient que la deltaméthrine impactait la croissance et la viabilité des nouveau-nés mais aussi le développement et le comportement des nouveau-nés dès la dose de 0,1 mg/kg (Joya et Sangha, 2016).

Par la suite, Lemos *et al.* (2011) ont étudié l'impact de la deltaméthrine sur l'implantation embryonnaire. Trente-cinq rates ont été accouplées et ont reçu respectivement un placebo, 1,0, 2,0 ou 4,0 mg/kg de deltaméthrine. Les rats femelles de tous les groupes ont été sacrifiés au 7^e jour de la gestation, qui correspond à la période où le blastocyste est totalement inséré dans l'endomètre. Les sites d'implantation dans le groupe témoin étaient bien développés et composés de trophoblastes (certains avec une activité mitotique), de cytotrophoblastes polyploïdes et d'une riche vascularisation. La dose de 1,0 mg/kg de deltaméthrine n'a pas provoqué de changements histologiques dans les sites d'implantation mais, à la dose de 2,0 mg/kg, une infiltration leucocytaire a été observée et des modifications histologiques significatives étaient visibles après l'utilisation de la dose de 4,0 mg/kg. Ces changements étaient caractérisés par la présence de cellules trophoblastiques vacuolisées, de rares cytotrophoblastes, d'une grande quantité de vaisseaux sanguins, une dégénérescence dans la région de la caduque et la présence de sang dans la lumière

utérine. Toutefois, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les groupes quant au poids tout au long des expériences. A des doses sublétales, des effets négatifs sur l'implantation ont ainsi été mis en avant (Lemos *et al.*, 2011). On regrettera toutefois la taille des groupes qui limite la généralisation des résultats.

Enfin, dans une dernière étude, l'équipe d'Andrade *et al.* (2002), a étudié les effets de faibles doses de deltaméthrine administrées à des rats femelles sur le système reproducteur de la progéniture mâle. Les mères ont été traitées quotidiennement par voie orale avec de la deltaméthrine à la dose de 0, 1,0, 2,0 ou 4,0 mg/kg du 1^{er} jour de gestation au 21^e jour de lactation. Aucun signe de toxicité maternelle n'a été détecté aux niveaux de dose testés. Concernant les capacités reproductives de la descendance mâle, des effets négatifs significatifs ont été observés sur le poids absolu des testicules et de l'épididyme ainsi que sur le diamètre des tubules séminifères dans le groupe dont les mères ont été traitées avec la plus forte dose de deltaméthrine. Les résultats ont indiqué que l'exposition *in utero* et en période de lactation à la deltaméthrine pouvait induire des changements subtils dans le comportement reproductif et la physiologie de la descendance mâle sans toutefois affecter sa fertilité à des niveaux de dose qui ne provoquaient pas de toxicité maternelle (Andrade *et al.*, 2002b).

Pourtant, dans une revue systématique de la littérature écrite par Blattner et Murray (2012), la qualité de certaines études et leur fiabilité statistique notamment celle de Lemos *et al.* (2011), d'Andrade *et al.* (2002) et celle d'Aziz *et al.* (2001) étaient discutées. En 2008, l'Autorité européenne de sécurité des aliments a procédé à un examen approfondi des preuves de la toxicité de la deltaméthrine pour le développement neurologique par l'intermédiaire de son groupe de scientifiques. Cet examen, qui comprenait toutes les études pertinentes identifiées a abouti à la conclusion sans équivoque et rassurante que « toutes les données pertinentes ne permettent pas d'identifier la deltaméthrine comme une substance toxique pour le développement neurologique ». Une seule étude était considérée comme fiable. Menée par Gilmore *et al.* (2006), cette étude visait à identifier le caractère neurotoxique de la deltaméthrine pour le développement. Dans cette étude, des groupes de 30 rats Wistar femelles ont reçu la dose de 0, 1,6, 6,8 et 16,1 mg/kg/j de deltaméthrine du 1^{er} jour de gestation au 21^{ème} jour de lactation. La progéniture a été examinée à divers moments pour évaluer la séparation préputiale (mâles) ou la perméabilité vaginale (femelles), le poids corporel, l'activité (labyrinthe en huit), l'habituation au sursaut auditif, l'apprentissage et la mémoire (évitement passif après sevrage, tests d'apprentissage et de mémoire dans un labyrinthe aquatique). A la dose élevée (16,1 mg/kg/j), les résultats ont montré une diminution du poids corporel maternel et foetal mais aussi des signes de toxicité pendant la période d'exposition ainsi qu'un léger retard dans l'apparition de la séparation préputiale. Une réduction significative du poids cérébral a été observée chez la progéniture femelle lorsque les mères ont été traitées avec la plus forte dose. La NOEL pour la toxicité maternelle et la toxicité pour le développement était de 6,8 mg/kg/jour. Aucun effet sur le développement neurologique n'a été observé et la deltaméthrine n'a pas eu d'effets indésirables sur les fœtus ou la progéniture en l'absence de toxicité maternelle significative (Blattner et Murray, 2012).

Au 18/09/22, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible pour la deltaméthrine (EMA, 2022).

En conclusion, les résultats ne sont pas concordants entre les différentes études. Du fait de la suspicion de neurotoxicité (accumulation de rééline, réduction des capacités d'apprentissage...), le traitement n'est pas recommandé au cours de la gestation. De plus

d'autres résultats ont montré que la deltaméthrine impactait la croissance et la viabilité des nouveau-nés mais aussi le développement et le comportement des nouveau-nés dès la dose de 0,1 mg/kg. Elle induirait des changements subtils dans le comportement reproductif et la physiologie des descendants mâles à des niveaux de dose qui ne provoquent pas de toxicité maternelle.

- **Fluméthrine**

La **fluméthrine** (Tableau 56) n'est présente que dans une seule spécialité à destination de l'espèce canine.

Le dossier EPARS de la seule spécialité contenant de la fluméthrine n'est pas disponible (EMA, 2015a).

Aucune autre donnée n'a été recensée concernant la sécurité d'emploi au cours de la gestation de la fluméthrine.

Au 19/09/22, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible pour la fluméthrine (EMA, 2022).

En conclusion, les données manquent concernant la sécurité d'emploi de la fluméthrine pendant la gestation chez la chienne.

- **Tétraméthrine**

La **tétraméthrine** (Tableau 57) est une molécule pour laquelle peu de données sont disponibles.

Aucun dossier EPARS n'est disponible pour les spécialités contenant de la tétraméthrine (EMA, 2015a).

Aucune autre donnée n'a été recueillie concernant la sécurité d'emploi au cours de la gestation de la tétraméthrine.

Au 19/09/22, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible pour la tétraméthrine (EMA, 2022).

En conclusion, les données manquent concernant la sécurité d'emploi de la tétraméthrine pendant la gestation chez la chienne.

D. Les oxadiazines

- **Indoxacarbe**

La sécurité d'utilisation pendant la gestation de l'**indoxacarbe** (Tableau 58) a été testée chez le poisson, le rat, et le lapin.

Dans une étude *in vitro* de Fan et al. (2017), la toxicité vis-à-vis des embryons de poisson zèbre (*Danio rerio*) a été évaluée en les exposant à différentes concentrations d'énantiomères R-indoxacarbe et S-indoxacarbe de 0,5 à 96 h post-fertilisation à des concentrations respectives de 3,46, 5,37, 8,23, 12,90 et 20 mg/L ou 3,5, 6,25, 11,09, 19,74 et 35 mg/L. En l'absence de témoin négatif, il est difficile de conclure sur les effets de l'indoxacarbe en tant que tel. Jusqu'à 48 h d'exposition, les embryons n'ont montré aucun changement. Les concentrations élevées ont réduit drastiquement la fréquence de mouvements qui était nulle après une exposition au S-énantiomère

à toutes les concentrations. Les fréquences cardiaques des larves exposées à des concentrations élevées d'indoxacarbe étaient inférieures à celles des doses plus faibles. La fréquence cardiaque des larves exposées au R-indoxacarbe était inférieure à celle des larves exposées au S-indoxacarbe. Le processus d'éclosion n'a pas été modifié significativement par l'exposition à l'un ou l'autre des énantiomères, il a débuté 72 h après la fécondation et était terminé à 96 h post-fécondation mais l'exposition au R-énantiomère a diminué le taux d'éclosion. Après exposition, les embryons ont présenté une réduction de la longueur du corps. Le R-énantiomère a induit le plus de modifications. Les autres malformations morphologiques éventuelles ont été inspectées visuellement. La courbure de la colonne vertébrale des embryons exposés a augmenté avec les concentrations d'exposition. Un œdème du sac vitellin a été induit par l'exposition à l'indoxacarbe, il était retrouvé chez tous les embryons exposés aux plus fortes doses mais là aussi, les effets du R-énantiomère étaient plus marqués que ceux du S-énantiomère. A la plus forte concentration, un œdème péricardique a également été retrouvé de manière plus fréquente chez les embryons exposés au R-énantiomère qu'au S-énantiomère. Les deux expositions ont induit la présence de lésions apoptotiques au niveau du cœur (pour le R-énantiomère) et au niveau de la tête (pour le S-énantiomère). Le R-énantiomère était plus toxique que le S-énantiomère (Fan et al., 2017).

Les dossiers EPARS de l'Activyl® et de l'Activyl Tick plus® sont disponibles (EMA, 2015a).

Dans le dossier EPARS de l'Activyl®, après une administration orale sur deux générations à la dose de 20, 60 ou 100 ppm, la NOEL parentale et pour la progéniture a été fixée à 20 ppm soit 1,3 mg/kg/j et dans une autre étude avec des doses de 0, 0,5, 1, 2 ou 3,5 mg/kg/j, cette dose a été fixée à 2 mg/kg/j (EMA, 2011a).

Dans les deux dossiers EPARS, l'indoxacarbe n'a montré aucune preuve d'effets foetotoxiques ou toxiques pour la mère chez des rats après administration orale d'indoxacarbe à la dose de 1, 1,5, 2,5, 4 mg/kg du 6^e au 24^e jour de gestation. Dans les études de toxicité pour le développement, aucune preuve de toxicité pour le développement ou la mère n'a été observée à 2 mg/kg/j chez le rat. Après administration orale d'indoxacarbe à des lapines à la dose de 0, 250, 500 ou 1 000 mg/kg, la NOEL a été fixée à 500 mg/kg/j (EMA, 2011a ; EMA, 2012).

Douze études ont porté sur les éventuels effets mutagènes ou génotoxiques de l'indoxacarbe. Aucun effet de ce type n'a été observé et l'indoxacarbe a été considéré comme dépourvu d'effet mutagène ou génotoxique (EMA, 2011a)

Enfin, une étude menée chez le chat a été rapportée dans ce document. Après une application topique à la posologie de 0 ou 75 mg/kg soit à trois fois la dose thérapeutique à intervalle de 28 jours, une augmentation des interruptions précoces de gestation et une diminution de la taille de la portée ont été mises en évidence (EMA, 2011a).

Cependant, une étude de toxicité pour la reproduction menée chez le chien avec de l'Activyl tick plus® à trois fois la dose thérapeutique recommandée a révélé une réduction significative du ratio de petits vivants. La signification clinique de ce dernier résultat est inconnue car aucune étude n'a été réalisée chez le chien à la dose thérapeutique recommandée. Par conséquent, l'utilisation du produit est déconseillée chez les animaux reproducteurs, en gestation ou en lactation, sauf sur la base de l'évaluation des bénéfices/risques effectuée par un vétérinaire (EMA, 2012).

Concernant l'indoxacarbe, au 19/09/22, 376 évènements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine. Trois évènements concernent la reproduction mais 1 seul cas de

pharmacovigilance était rapporté chez la femelle gestante. Il s'agit d'un cas de mortinatalité (EMA, 2022).

Ainsi, *in vitro*, l'indoxacarbe apparaît embryotoxique chez le poisson zèbre. A forte dose, chez le chat, une augmentation des pertes précoces et une diminution de la taille des portées ont été observées. Concernant l'étude menée chez le chien, il n'est pas possible de savoir si les effets sont dû à l'indoxacarbe ou à d'autres molécules contenues dans la spécialité. En conclusion, en l'absence de davantage de données, l'utilisation de l'indoxacarbe n'est pas recommandée au cours de la gestation chez le chien.

E. Les formamidines

- ***Amitraze***

La sécurité d'emploi de l'**amitraze** (Tableau 59) au cours de la gestation a été testée chez le rat.

Le dossier EPARS de l'Ectodex® n'est pas disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Dans une étude de Kim et al. (2007), les effets indésirables potentiels de l'amitraze sur le déclenchement et le maintien de la gestation ainsi que ses effets sur le développement embryonnaire ont été recherchés chez le rat. De l'amitraze a été administré à des rates gestantes par voie orale du 1^{er} au 19^e jour de gestation à la dose de 0, 3, 10 ou 30 mg/kg/j. Au 20^e jour de gestation, une césarienne a été réalisée et les fœtus ont été examinés. A 30 mg/kg/j, une toxicité maternelle a été déclenchée par le traitement. Elle se manifestait par une diminution du gain de poids corporel et de la prise alimentaire. A 30 mg/kg/j, une toxicité pour le développement de la progéniture a été mise en évidence. Elle se traduisait par une augmentation du taux de mortalité fœtale, une diminution de la taille de la portée et une réduction du poids corporel des fœtus ainsi qu'une augmentation de l'incidence des anomalies externes, viscérales et squelettiques chez les fœtus. A 10 mg/kg, une toxicité maternelle a toujours été visualisée. Une toxicité minimale sur le plan du développement a été observée avec une diminution du poids corporel des fœtus, une augmentation des aberrations viscérales et squelettiques et un retard dans l'ossification des fœtus. Aucun signe de toxicité maternelle ou de toxicité pour le développement n'a été observé à la dose de 3 mg/kg. Dans cette étude, l'amitraze administré pendant la gestation chez le rat était embryotoxique et tératogène à la dose toxique pour la mère. Ainsi, la dose sans effet indésirable observé de l'amitraze pour la gestation a été estimée à 3 mg/kg/jour (Kim *et al.*, 2007).

Enfin, dans une étude de Lim et al. (2010), de l'amitraze a été administré à la posologie de 0, 1,5, 4,5 ou 13 mg/kg/j dans de l'eau de boisson à des rats mâles pendant 2 semaines avant l'accouplement jusqu'à la fin des 14 jours de la période d'accouplement et aux femelles deux semaines avant l'accouplement jusqu'au 4^e jour de lactation. A la plus forte dose, une réduction du nombre de petits nés vivants et une augmentation des pertes post-implantatoires ont été relevées. Aucun fœtus présentant des malformations externes n'a été observé dans le groupe témoin et les groupes ayant reçu de l'amitraze aux trois doses les plus faibles. Cependant, un torticolis a été observée chez un raton issu d'une mère traitée à la plus forte dose (Lim et al., 2010).

Concernant l'amitraze, au 19/09/22, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible (EMA, 2022).

En conclusion, des données ne sont disponibles que chez le rat mais ces données ne laissent pas supposer l'existence d'effets toxiques vis-à-vis de la gestation à une dose maximale de 4,5 mg/kg. Les données manquent pour conclure sur l'utilisation de l'amitraze chez les chiennes gestantes.

F. Les spinosymes

- ***Spinosad***

L'innocuité du **spinosad** (Tableau 60) au cours de la gestation a été évaluée chez le rat et le lapin.

Le dossier EPARS de la seule spécialité contenant du spinosad et destinée à l'espèce canine, le Comfortis®, est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Des études de toxicité développementale menées chez le rat et le lapin sont disponibles dans le dossier EPARS du Credelio® (EMA, 2011b).

Dans l'étude menée chez le rat, des rates gestantes ont été traitées par voie orale du 6^e au 15^e jour de gestation avec des doses de 0, 10, 50, 150, 200, 250 ou 300 mg/kg/j. A plus de 150 mg/kg/j, une toxicité maternelle a été mise en évidence par une diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire. Les paramètres embryonnaires/fœtaux n'ont pas été par le traitement. La DSEO embryonnaire/fœtale était de 300 mg/kg/j (EMA, 2011b).

Breslin et al. (2000) ont également mené des études visant à évaluer les effets tératogènes, embryotoxiques et maternotoxiques du spinosad chez le rat et chez le lapin.

Dans l'étude menée chez le rat, du spinosad a été administré à des groupes de 30 rates gestantes à la dose de 0, 10, 50 ou 200 mg/kg/j du 6^e au 15^e jour de gestation avant d'être sacrifiées au 21^e jour de gestation. Les différences de poids mesurées au cours de l'étude n'ont pas été attribuées au traitement. Les femelles recevant la plus forte dose ont toutefois eu des gains de poids inférieurs au cours du traitement mais en considérant la gestation complète, aucune différence significative n'a été remarquée. À toutes les doses testées, le taux de grossesse, le nombre de corps jaunes, le nombre d'implantations, la taille de la portée, le taux de résorption, le nombre de fœtus morts, le poids corporel des fœtus, le rapport des sexes des fœtus et le poids de l'utérus gravide étaient identiques dans les groupes traités et le groupe témoin. De plus, le traitement au spinosad n'a eu aucun effet sur l'incidence globale des malformations externes, viscérales ou squelettiques chez les fœtus. Une microphthalmie a été observée chez un fœtus d'une portée dont la mère était traitée à la dose de 50 mg/kg/jour et chez deux fœtus de deux portées exposées à 200 mg/kg/jour de spinosad mais les fréquences observées étaient comprises dans les intervalles des données historiques. Toutefois, un retard d'ossification des sternèbres était visible chez 15 fœtus de neuf portées témoins mais aussi chez la progéniture de mères traitées au spinosad : 15 fœtus de 11 portées chez les animaux ayant reçu la faible dose, 24 fœtus de 13 portées chez les animaux ayant reçu la dose moyenne et 25 fœtus de 15 portées chez les animaux ayant reçu la dose élevée. Cette constatation a été considérée comme étant d'une significativité marginale parce que l'occurrence n'était pas statistiquement différente de celle du groupe témoin et qu'il n'y avait pas de tendance générale au retard d'ossification dans d'autres régions du squelette. Toutefois, d'autres altérations ont été notées au cours de cette étude : quelques cas de retard d'ossification étaient remarqués au niveau des éperons cervicaux, du crâne... Dans le groupe recevant 200 mg/kg/j, les fœtus présentaient la plus forte incidence de côtes supplémentaires (deux fœtus de la même portée) et un

retard d'ossification des centres thoraciques (quatre fœtus dans quatre portées), mais la fréquence de ces anomalies se situait dans les limites des valeurs de contrôle historique du laboratoire. Les autres altérations constatées lors des examens fœtaux étaient des cas isolés, chacune d'entre elles étant observée chez un seul fœtus. Ainsi, il n'y a pas eu de changement significatif dans la distribution des altérations fœtales entre les groupes traités au spinosad et les témoins (Breslin et al., 2000).

Dans l'étude menée chez le lapin et disponible dans le dossier EPARS, des lapines gravides ont été traitées du 7^e au 19^e jour de gestation avec des doses quotidiennes de 0, 50, 100, 200 ou 400 mg/kg/j. En raison d'une toxicité maternelle excessive, manifestée par une diminution marquée de la consommation alimentaire, tous les animaux ayant reçu plus de 100 mg/kg/j ont été euthanasiés au 13^e jour de l'étude. Aucun effet indésirable sur les paramètres embryonnaires ou fœtaux n'a été noté jusqu'à 50 mg/kg/j (EMA, 2011b).

Dans l'étude de Breslin et al. (2000) menée chez le lapin, du spinosad a été administré à des groupes de 20 lapines gestantes à la dose de 0, 10 ou 50 mg/kg/j du 7^e au 19^e jour de gestation puis elles ont été sacrifiées au 28^e jour de gestation. Six animaux ayant reçu la dose élevée ont présenté une perte de poids corporel, une diminution de la consommation alimentaire et une réduction de la production fécale. Sur ces animaux, 2 ont fini par mourir, 2 par avorter et 2 par se rétablir sans incidence sur la portée. Les doses de 2,5 et 10 mg/kg/jour n'ont eu aucun effet sur le gain de poids corporel ou la consommation d'aliments. Pendant toute la période de gestation, il n'y a pas eu de différence dans les gains de poids corporel à toutes les doses de spinosad testées. Deux femelles ayant reçu 50 mg/kg/jour ont avorté au 22^e ou au 27^e jour de gestation. La femelle ayant avorté au 22^e jour présentait une forte diminution du poids et d'importantes lésions nécropsiques. Quant à celle ayant avorté au 27^e jour, les fœtus avortés étaient sans anomalie appuyant l'hypothèse d'un avortement secondaire à des effets maternotoxiques. Quelques malformations viscérales ou squelettiques ont été rapportées mais la plupart des altérations fœtales observées dans cette étude se situaient dans la fourchette des données historiques du laboratoire et aucune ne présentait de relation dose-réponse. Les altérations observées n'ont pas été attribuées au traitement. Aucun des paramètres fœtaux mesurés n'était différent entre le groupe traité et le groupe témoin. Ainsi, il n'y a eu aucun signe de toxicité pour le développement embryonnaire ou fœtal, quelle que soit la dose de Spinosad testée (Breslin et al., 2000).

Des données sont également disponibles dans l'espèce canine dans le dossier EPARS du Comfortis®. Lors d'administration de spinosad à des chiennes gestantes à la dose de 90 mg/kg au 28^e jour de gestation et à nouveau un jour avant la mise-bas, les spinosymes A et D étaient excrétées en quantités substantielles dans le colostrum/lait ce qui en l'absence de données chez les nouveau-nés contre-indiquait l'utilisation pendant la gestation. D'autant plus que des données extraites d'une étude de reprotoxicité menée chez le chien ont révélé que lors d'un traitement mensuel pendant environ 6 mois et couvrant la période des 2 mois précédant l'accouplement jusqu'au sevrage et en l'absence de signes de maternotoxicité, des pertes de gestation précoces chez les chiennes traitées survenaient. La faible taille de l'échantillon ne permettait pas de conclure (EMA, 2011b).

Concernant le spinosad, au 19/09/22, 5 766 cas de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine. 59 cas sont rapportés chez des chiennes gestantes (EMA, 2022).

- 56 cas concernent la gestation ou la mise-bas : 9 cas de poids anormal de la progéniture, 7 cas de taille anormale de la portée, 14 avortements, 11 cas de malformations à la naissance,

5 cas de dystocie, 2 cas de résorption fœtale, 3 cas de mortalité périnatale, 4 cas de gestation, 3 mise-bas prématurées, 2 avortements avec avorton, 23 cas de mortinatalité.

- 3 cas touchent le placenta : 1 cas d'anomalie placentaire, 2 cas de rétention placentaire.

En conclusion, dans toutes les études, le spinosad ne semblait pas impacter négativement la gestation en dehors des doses maternotoxiques. Les données obtenues chez le chien peuvent difficilement être exploitées au vu de la taille des échantillons. La molécule n'est pas complètement proscrite chez les femelles gestantes mais des données manquent pour s'assurer de la sécurité de son emploi vis-à-vis de la gestation notamment concernant le risque d'avortements précoces.

G. Les néonicotinoïdes

• Imidaclopride

La sécurité d'emploi de l'**imidaclopride** (Tableau 61) au cours de la gestation a été testée chez la souris, le rat et le lapin.

Des souris gestantes ont été traitées par voie orale avec des doses allant de 0,118 mg/kg/j à 41 mg/kg par jour entre le 6^e et le 9^e jour de gestation. L'analyse des tissus embryonnaires après traitement oral des mères a montré des niveaux détectables d'imidaclopride et de ses métabolites, prouvant la perméabilité de la barrière placentaire à la molécule (Passoni et al., 2021).

Dans l'étude d'El Borai et al. (2019), 15 souris gestantes ont été divisées en trois groupes égaux dont l'un a reçu de l'eau distillée et les deux autres ont été traités avec de l'imidaclopride aux doses respectives de 45 et 90 mg/kg/j du 6^e au 15^e jour de gestation soit pendant la période d'organogenèse. Aucun signe de maternotoxicité n'a été relevé sauf à plus forte dose, un pelage rugueux et une dépression ont été observés. Au 20^e jour de gestation, à forte dose, les utérus des femelles gestantes ont montré des signes de résorption qui n'étaient pas présents dans les autres groupes. Le traitement à base d'imidaclopride n'a pas eu d'impact sur la taille des portées mais a impacté négativement de manière dose-dépendante le poids des fœtus et du placenta. D'ailleurs, dans le placenta, la valeur moyenne du niveau de MDA était significativement augmentée de manière dose-dépendante dans les groupes traités, tandis qu'une augmentation significative du niveau de H₂O₂ a été enregistrée uniquement dans le groupe traité à la plus forte dose. De plus, l'administration de l'imidaclopride a provoqué une diminution significative et dose-dépendante de la teneur en GSH et de l'activité de la CAT dans le placenta. Ces valeurs étaient également modifiées dans le foie des fœtus et atteignaient la significativité lors d'un traitement à base d'imidaclopride à forte dose. Ces résultats témoignaient du stress oxydatif induit dans le placenta et dans le fœtus. Aucune malformation morphologique n'a été notée chez la progéniture des mères témoins ou traitées à faible dose d'imidaclopride alors que diverses anomalies externes comme un nanisme, des hémorragies sous-cutanées, des œdèmes sous-cutanés ont été observés lors du traitement des mères à forte dose d'imidaclopride. Le taux de fœtus nains ou présentant un œdème sous-cutané a significativement augmenté lorsque les mères étaient traitées à forte dose d'imidaclopride par rapport aux autres groupes. En revanche, des élévations de la fréquence de survenue des malformations viscérales (narines dilatées, ventricules cérébraux dilatés, une hypoplasie pulmonaire et une hémorragie intrathoracique et un bassin rénal dilaté) a été remarquée dès l'administration d'une faible dose d'imidaclopride. A forte dose, les mêmes anomalies ainsi que des anomalies cardiaques et des anomalies rénales ont été enregistrées chez les fœtus. Bien qu'il y avait une

augmentation dose-dépendante des pourcentages de malformations viscérales mentionnées, aucun changement significatif n'a été enregistré entre les deux groupes traités. Les fœtus issus de mères exposées à une faible dose d'imidaclopride n'ont pas présenté d'augmentation significative de la fréquence de malformations squelettiques. Par rapport au groupe témoin et au groupe exposé à la faible dose, chez les fœtus dont les mères ont été traitées à forte dose d'imidaclopride, il y avait un plus grand pourcentage de fœtus présentant une fontanelle largement ouverte, une ossification incomplète du crâne, une absence de phalange, des côtes ondulées et courtes, une absence de vertèbre caudale et des sternèbres hypoplastiques. Les anomalies morphologiques externes et squelettiques du fœtus n'ont été enregistrées qu'à dose élevée, tandis que plusieurs anomalies viscérales ont été observées chez les fœtus à des doses faibles et élevées témoignant de l'existence d'effets tératogènes suite au traitement au cours de l'organogenèse chez la souris (El Borai *et al.*, 2019).

Seul le dossier EPARS de l'Advocate® est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a). Les études de laboratoire menées chez le rat et le lapin avec de l'imidaclopride n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène, foetotoxique ou maternotoxique. Les données suggéraient qu'aucun effet indésirable n'était à prévoir chez les chiennes ou les chattes gestantes ou allaitantes, même si la sécurité d'Advocate n'a pas été établie pendant la gestation et la lactation. Toutefois, les études n'étaient pas disponibles dans le dossier (EMA, 2009).

Les effets embryotoxiques de l'imidaclopride ont, en effet, été étudiés chez le rat et le lapin. Dans l'étude chez le rat, les niveaux de dose testés étaient 0, 10, 30 et 100 mg/kg/j. La NOEL a été fixée à 30 mg/kg/j pour les effets sur la mère et le développement du fait de l'incidence accrue de côtes ondulées chez la progéniture et la diminution du gain de poids corporel et de la prise alimentaire chez les mères à 100 mg/kg/j. Il n'y avait aucune indication d'un potentiel embryotoxique ou foetotoxique spécifique (EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR), 2013).

Dans une autre étude réalisée chez le rat par Abou-Donia *et al.* (2008), des rates ont reçu une administration intrapéritonéale unique d'imidaclopride à la dose de 337 mg/kg au 9^e jour de gestation. Après ce traitement, au 30^e jour post-natal, la progéniture a présenté des déficiences sensorimotrices significatives (plan incliné, marche sur poutre et préhension de la patte avant) associées à une augmentation de l'activité de l'ACHé dans le mésencéphale, le cortex, le tronc cérébral et dans le plasma. L'évaluation histopathologique par coloration au crésyl violet n'a pas montré d'altération des neurones survivants dans les différentes régions du cerveau. En revanche, une augmentation de l'immunomarquage GFAP dans le cortex moteur et le sous-champ du gyrus denté de l'hippocampe de la progéniture issue de mères traitées à l'imidaclopride a été observée. Enfin, la densité de certains ligands des récepteurs pré-synaptiques aux acétylcholinestérases était significativement augmentée dans le cortex de la progéniture des mères traitées à l'imidaclopride. Les résultats ont indiqué que l'exposition gestationnelle à une seule dose importante, non létale, d'imidaclopride a produit des déficits neurocomportementaux significatifs et une augmentation de l'expression de la GFAP dans plusieurs régions cérébrales de la progéniture au 30^e jour de vie ce qui correspondrait environ à l'adolescence chez l'homme. Ces changements pourraient avoir des effets néfastes à long terme sur la santé de la progéniture (Abou-Donia *et al.*, 2008).

Dans l'étude de Gawade *et al.* (2013), des rates gravides ont reçu de l'imidaclopride du 6^e au 21^e jour de gestation à la dose de 10, 30 ou 90 mg/kg/j. Au 20^e jour de gestation, la moitié des femelles gravides ont été sacrifiées et le développement fœtal *in utero* a été évalué. Chez l'autre

moitié des mères, l'administration a été poursuivie jusqu'au sevrage au 21^e jour postnatal et la toxicité maternelle a été étudiée. Aucun signe de toxicité n'a été observé chez les femelles gestantes dans aucun des groupes expérimentaux. Chez la progéniture des mères recevant 90 mg/kg d'imidaclopride, des anomalies externes ont été observées : un fœtus anasarque, cinq fœtus avec des malformations et trois macérés. A la dose de 30 mg/kg, un fœtus était mort et un autre était macéré. Les malformations des tissus mous n'ont été observées dans aucun des groupes de traitement. Les malformations squelettiques comprenaient l'absence de côte thoracique chez un fœtus, des côtes fusionnées chez deux fœtus, des côtes ondulées chez trois fœtus, un centre vertébral bifide chez deux fœtus et une ossification incomplète des cartilages des phalanges chez deux fœtus du groupe de mères recevant la plus forte dose. Un seul fœtus avec des côtes fusionnées a été trouvé dans le groupe de traitement à la dose de 30 mg/kg (Gawade et al., 2013).

Dans l'étude de Nabiuni et al. (2015), 90 rates gestantes ont été divisées en 3 groupes dont l'un a reçu 10 mg/kg d'imidaclopride. Le poids et le diamètre des ovaires, récoltés au 55^e jour de vie, ont significativement diminué. Le nombre et le diamètre des follicules primaires, secondaires, de Graaf et des corps jaunes ainsi que les niveaux d'œstradiol et de progestérone étaient réduits dans la progéniture du groupe traité à l'imidaclopride par rapport au groupe témoin. De plus, des follicules atrésiques ont été observés. Les paramètres reproductifs de la progéniture à 55 jours post-natal comme le taux d'accouplement et de gestation étaient réduits aboutissant ainsi à une réduction marquée du nombre de fœtus. Les résultats de la RT-PCR ont montré une régulation négative du gène DAX1, indispensable à la croissance folliculaire en tant que régulateur de la stéroïdogénèse. Ces résultats ont confirmé que l'imidaclopride pouvait être à l'origine d'une toxicité pour la reproduction et d'une perturbation du développement folliculaire via la régulation négative de l'expression du gène DAX1 ovarien dans la descendance des mères exposées à l'imidaclopride (Nabiuni et al., 2015).

Dans une étude menée sur des lapins, les niveaux de dose testés étaient 0, 8, 24 et 72 mg/kg/j et la NOEL vis-à-vis du développement de la progéniture a été fixée à 24 mg/kg/j car à des doses plus élevées, une diminution du poids des fœtus, un retard d'ossification et une augmentation des pertes prénatales à 72 mg/kg/j ont été observés. La NOEL a été évaluée entre 8 et 24 mg/kg/j concernant la maternotoxicité. Il n'y avait aucune indication d'un potentiel embryotoxique ou foetotoxique spécifique (EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR), 2013).

Dans l'espèce canine, dans des cas cliniques cherchant à évaluer l'efficacité de l'imidaclopride, des femelles gestantes ont été traitées. L'objectif de l'étude de Krämer et al. (2009) était d'évaluer si une unique administration topique d'une combinaison d'imidaclopride et de moxidectine à des chiennes en cours de gestation pouvait prévenir les infestations néonatales par des larves réactivées d'*Ancylostoma caninum*. A cette fin, 3 beagles gestantes préalablement infectées ont été traitées par voie topique avec cette combinaison au 56^e jour de gestation alors que trois autres chiennes ont servi de témoins non traités. On regrettera l'absence de témoin véhicule et la faible taille des groupes. Le traitement était efficace dans la prévention des infestations néonatales. Enfin, aucun effet secondaire n'a été observé chez les mères ou les chiots (Krämer et al., 2009)

Concernant l'imidaclopride, au 13/10/22, 25 195 évènements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce de canine et 107 concernent l'appareil reproducteur tel que 57 concernent des femelles gestantes (EMA, 2022) :

- 1 187 concernent la gestation ou la parturition : 3 cas de poids anormal de la progéniture, 2 cas de taille anormale des portées, 11 avortements, 22 malformations à la naissance, 1 dystocie, 1 cas de momification fœtale, 1 résorption fœtale, 4 mortalités périnatales, 3 mises-bas prématurées, 28 mort-nés.

En conclusion, les données disponibles dans l'espèce canine sont rassurantes vis-à-vis de l'utilisation de cette molécule au cours de la gestation mais les données sont toutefois peu fiables. Les données chez le rat et le lapin ne mettent pas en évidence de tératogénicité majeure marquée jusqu'à la dose de 30 mg/kg. Au-dessus de cette dose, des effets tératogènes squelettiques, une altération de l'apprentissage chez la progéniture et des effets embryotoxiques ont pu être mis en évidence chez la progéniture de mères traitées. Toutefois, une étude a révélé des effets chez la progéniture de mères traitées à une dose plus faible qui consistaient en une altération de la capacité reproductrice de la progéniture femelle.

- ***Nitenpyram***

Le **nitenpyram** (Tableau 62) est un ant-parasitaire externe dont la sécurité d'emploi au cours de la gestation a été évaluée chez le rat et le lapin.

Le dossier EPARS de la spécialité Capstar® n'est pas disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Des études ont été menées chez les rongeurs et notamment chez la souris. Dans une première étude de Yan et al. (2020), 24 souris gravides ont reçu du nitenpyram à la dose de 0, 0,4 et 4 mg/kg/j par gavage jusqu'à la naissance des petits. Des femelles issues des portées ont été sélectionnées aléatoirement et sacrifiées 15 semaines après la naissance. À faibles doses, l'exposition prénatale au nitenpyram a entraîné une perte de poids de la progéniture femelle. À des doses élevées, les niveaux de triglycérides et de cholestérol dans le foie et le sérum ont été réduits de façon significative. En outre, l'exposition à des doses élevées a également entraîné une diminution de l'activité des enzymes ALT et AST sériques. Les traitements à faible et à forte doses ont tous deux entraîné des réductions significatives des niveaux de glucose sérique. Des recherches supplémentaires ont mis en évidence des perturbations du microbiote intestinal, accompagnées de profils métaboliques fécaux anormaux. Il a été conclu qu'une diminution de l'abondance de *Lactobacillus* pourrait jouer le rôle le plus critique, et que les changements dans le métabolisme des purines, le métabolisme des bactéries intestinales étaient tous étroitement liés à l'abondance de *Lactobacillus* (Yan *et al.*, 2020). Or, les preuves s'accumulent que les déséquilibres du microbiote intestinal sont associés à de nombreuses maladies humaines, notamment les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI), l'obésité, le diabète sucré de type 2 et la stéatose hépatique non alcoolique (Canfora *et al.*, 2019).

La même équipe a réalisé cette étude en sélectionnant des rats mâles plutôt que des rats femelles après le traitement des mères du 6^e au 19^e jour de gestation. Comparativement au groupe témoin, les progénitures mâles nés de femelles traitées au nitenpyram présentait un poids corporel inférieur jusqu'à six semaines après la naissance bien que cette différence n'était significative que pour le groupe traité à la plus forte dose. Chez la progéniture du groupe traité à la plus forte dose, le poids du foie et de la rate a augmenté de façon significative. Contrairement aux résultats de l'étude précédente chez les femelles, l'exposition au nitenpyram pendant la gestation n'a pas modifié les taux sériques de triglycérides et de cholestérol sériques ni l'activité de l'AST chez la progéniture mâle mais l'activité de l'ALT a augmenté de façon significative dans le groupe issu de

mères traitées à la plus forte concentration, ce qui suggérait que la fonction hépatique était altérée. Des signes de stéatose hépatique étaient visibles à l'histologie chez ces individus et se traduisaient par une augmentation des triglycérides hépatiques. L'exposition des mères à la plus forte dose a également augmenté la concentration de H₂S (augmentée de 28,98 à 41,31 nmol/g) du fait du déséquilibre de la flore intestinale et notamment de la prédominance de *Desulfovibrio* dans l'intestin de la progéniture. Ces altérations ont endommagé la muqueuse colique et ont créé l'inflammation intestinale visualisée par l'augmentation des niveaux d'expression de diverses cytokines. Or, l'inflammation intestinale a impliqué une translocation bactérienne vers le foie visible par l'augmentation de l'expression de l'ARN 16s dans le foie ce qui a conduit à la stéatohépatite du foie. Enfin, une expérience de translocation de microbiote a été réalisée. Les souris transplantées avec le microbiote des souris dont les mères ont été traitées à la plus forte dose, ont montré une augmentation des triglycérides hépatiques et de l'H₂S sérique. Ces résultats ont mis en avant le rôle du microbiote intestinal dans le développement d'un dysfonctionnement de la barrière intestinale et d'une inflammation du foie mais aussi l'influence d'un traitement à base de nitenpyram sur le microbiote intestinal responsable de ces modifications (Yan et al., 2021).

Enfin, l'étude de Witte et Luempert (2001) a cherché à évaluer la sécurité d'emploi du nitenpyram au cours de la gestation chez le chat et le chien. Après le traitement de 18 chats et 54 chattes ou 30 Beagle mâles et 30 Beagle femelles, sexuellement matures et reproducteurs avérés, par du nitenpyram à la dose recommandée par le fabricant ou à trois fois cette dose une fois par jour, les performances de reproduction ont été mesurées. L'administration orale de comprimés de nitenpyram à une et trois fois la dose d'utilisation recommandée n'a produit aucun autre signe de toxicité parentale ou néonatale chez les chats ou les chiens. Le poids corporel, la consommation d'aliments, les indices de reproduction et les variables reproductives mesurées notamment la durée de gestation, le déroulé de la mise-bas, la croissance de la portée et leur viabilité n'ont pas été affectés par l'administration du nitenpyram. Une fente palatine a été signalée chez un chiot du groupe recevant un comprimé et chez deux chiots du groupe recevant trois comprimés sans que cette fréquence ne soit significativement différente du groupe des contrôles (Witte et Luempert, 2001).

Au 22/09/22, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible pour le nitenpyram sur le site de l'Eudravigilance (EMA, 2022).

En conclusion, l'utilisation du nitenpyram apparaît sécuritaire lors de la gestation selon les résultats obtenus chez le chat et chez le chien. Toutefois, des perturbations du microbiote intestinal prédisposant aux stéatoses hépatiques notamment peuvent être suspectées au vu des données disponibles chez la souris.

H. Les avermectines

• *Sélamectine*

La **sélamectine** (Tableau 63) est un antiparasitaire externe dont la sécurité d'emploi au cours de la reproduction et notamment de la gestation a été étudiée chez le rat, le chat et le chien.

Parmi les spécialités contenant de la sélamectine disposant d'une AMM pour le chien, des dossiers EPARS sont disponibles pour Chanhold®, Evicto® et Stronghold® (EMA, 2015a). Les études de reprotoxicité et de tératogénicité sont explicitées dans le dossier EPARS du Stronghold®. Plusieurs études ont été menées dont certaines chez le rat.

Dans les études reprotoxicité chez le rat, des rates ont été traitées du 6^e au 17^e jour de gestation par de la sélamectine aux doses de 0, 10, 40, 60 mg/kg. Lorsqu'elles étaient traitées à la posologie de 60 mg/kg, les femelles ont perdu du poids du fait d'une consommation alimentaire altérée. A cette dose, une augmentation de l'incidence des résorptions et de la mortalité fœtale a été observée. Une augmentation de la mortinatalité a été observée dans les groupes de femelles traitées aux deux doses les plus fortes. Le sexe-ratio n'était pas différent entre les groupes. Lorsque les mâles et les femelles étaient traités, une fœtotoxicité a été observée dans les groupes recevant des doses de 25 et 60 mg/kg/j, indiquée par une augmentation significative des pertes avant la naissance dans ces groupes (EMA, 2002).

La tératogénicité a également été établie chez le rat. Une hypertrophie de l'oreillette droite a été observée chez les portées des groupes traités aux doses de 40 et 60 mg/kg/j. Une faible incidence de malformations septales, de tronc commun artériel et de lévocardie était signalée dans le groupe recevant la dose élevée uniquement. Dans tous les groupes, y compris les témoins, un matériau épais de fibrine a été observé dans la cavité thoracique de certains fœtus. Ainsi, une NOEL de 10 mg/kg/jour par voie orale pour la maternotoxicité, la reprotoxicité et la tératogénicité a été déterminée (EMA, 2002).

Des études ont également été menées chez le chat. Dans une étude de Krautmann et al. (2000), 44 chats ont été traités par voie topique soit avec une solution salée soit avec de la sélamectine à une dose trois fois supérieure à la dose recommandée de 6 mg/kg. Le traitement a été administré tous les 28 jours. Après avoir reçu au moins deux doses, chaque chat a été accouplé. Les chats ont ensuite été affectés à l'un des deux groupes de traitement. L'un des groupes a reçu un traitement tous les 28 jours, en commençant un jour après l'accouplement (jour 1 post accouplement) et le second groupe a reçu un traitement tous les 28 jours, en commençant 15 jours après l'accouplement (jour 15 post accouplement). Le traitement a été poursuivi pour chaque femelle jusqu'au sevrage des chatons. Des anomalies congénitales ont été observées chez deux chatons. Un chaton né d'une chatte traitée au sérum physiologique présentait une fente palatine. Un chaton né d'une chatte traitée à la sélamectine présentait un défaut de fermeture coelomique avec prolapsus des organes abdominaux, des vertèbres sacrées et caudales absentes ou malformées, une contracture des tendons fléchisseurs des membres pelviens, un défaut cartilagineux des membres postérieurs et une hydrocéphalie. Il n'y avait pas de différence significative dans les proportions de chatons présentant des anomalies congénitales entre groupes. Il est précisé que l'occurrence des anomalies congénitales dans cette étude était comparable à l'incidence des anomalies congénitales dans la population féline générale. Le nombre total de chatons par portée à la naissance, le nombre de chatons vivants à la naissance et les indices de sevrage n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes. Le poids corporel des chatons était similaire pour chaque traitement à chaque pesée. Onze chatons (4 des femelles témoins et 7 des femelles traitées à la sélamectine) étaient nés morts ou étaient morts avant le sevrage mais il a été précisé que ces décès n'étaient pas liés au traitement. Ainsi, aucune tératogénicité, embryotoxicité ou foetotoxicité n'a été mise en évidence chez le chat après application topique de sélamectine (Krautmann *et al.*, 2000 ; EMA, 2002).

Enfin des études de reprotoxicité ont été menées dans l'espèce canine. Dans l'étude menée chez le chien par Novotny et al. (2000), 40 chiennes de race Beagle et de fertilité prouvée ont été utilisées. Vingt d'entre elles ont reçu mensuellement une solution saline tandis que les 20 autres ont reçu un traitement à base de sélamectine au triple de la dose recommandée. Après au moins deux

traitements mensuels, les femelles en période d'œstrus ont été mises à la reproduction avec des mâles non traités. Comme sur l'expérience précédente, les traitements ont été poursuivis jusqu'au sevrage et organisés de telle sorte que la moitié des femelles a reçu le traitement au 1^{er} jour après l'accouplement ou au 15^e jour. Aucune des maladies observées chez les femelles n'était liée au traitement. Il n'y a eu aucune observation clinique liée au traitement chez les chiots. La seule anomalie congénitale retrouvée dans toutes les portées issues de femelles testées consistait en des queues tordues mais le rapport a indiqué qu'il s'agissait d'un trait commun à cette colonie de Beagle. Seize chiots étaient nés morts ou étaient morts pendant l'étude. Aucun des décès n'a été attribué à la sélamectine. En ce qui concerne le régime où le traitement a eu lieu le premier jour après l'accouplement, le nombre total de chiots nés vivants et le nombre total de chiots par portée à la naissance pour les animaux traités à la sélamectine n'étaient pas significativement différents des animaux traités avec la solution saline contrairement au second régime où le nombre total de chiots nés vivants et le nombre total de chiots par portée à la naissance étaient significativement plus élevés chez les animaux traités à la sélamectine que chez les témoins. Le poids corporel des chiots était similaire pour chaque traitement et pour chaque régime de traitement. Au vu des données de toxicité chez le rat, le Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP) a demandé à réanalyser les données de mortalité de la progéniture en combinant les deux groupes de traitement mais au vu des causes de décès rapportées et comme l'augmentation des taux de mortalité dans l'étude menée chez le rat était associée à une exposition environ 340 fois supérieure à l'exposition chez les chiens à la dose recommandée, l'indication d'administration aux chiennes gestantes a été maintenue. Ainsi, dans cette étude, aucune embryotoxicité, foetotoxicité ou tératogénicité n'a été mise en évidence (Novotny *et al.*, 2000 ; EMA, 2002).

Dans les dossiers EPARS de Evicto® et de Chanhold®, le traitement pendant la gestation des chiennes est recommandée afin d'aider à lutter contre les infestations de puces dans les portées (EMA, 2019d ; EMA, 2019e).

Une autre étude a été réalisée chez la chienne. Dans cette étude de Payne-Johnson *et al.* (2000), l'efficacité de la sélamectine dans le traitement et la prévention des infections à *Toxocara canis* acquises naturellement ou induites expérimentalement chez les mères et leurs petits a été évaluée. De la sélamectine a été administrée aux femelles adultes environ 40 et 10 jours avant la parturition puis 10 et 40 jours après la parturition à des doses allant de 6 à 12 mg/kg. Il n'y a eu aucun effet indésirable lié au traitement par la sélamectine et aucune mortalité liée au traitement chez les mères et leurs progénitures. La réduction du nombre d'œufs fécaux de *T. canis* pour les mères traitées à la sélamectine, par rapport à celles recevant le traitement de contrôle négatif était de 99,7 % à la fin de l'étude. Ainsi, l'utilisation de la sélamectine chez les chiennes gestantes apparaissait efficace et sûre (Payne-Johnson *et al.*, 2000).

Au 22/09/22, 4 777 évènements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine. Parmi ces évènements, 27 concernent l'appareil reproducteur et 20 cas concernent la gestation (EMA, 2022) :

- Les 20 cas concernant la gestation sont : 6 avortements, 7 anomalies congénitales, 1 résorption foétale, 4 mortalités périnatales, 3 mise-bas prématurées, 7 mortinatalités.

En conclusion, malgré les données disponibles chez le rat faisant état d'un caractère tératogène et embryotoxique de la molécule à des doses maternotoxiques, les résultats des

études menées chez le chien ne montrent aucun risque pour l'utilisation de cette molécule au cours de la gestation.

I. Les milbémycines

• *Milbémycine oxime*

La sécurité d'emploi de la **milbémycine oxime** (Tableau 64) au cours de la gestation a été évaluée dans plusieurs espèces notamment chez le rat, le lapin, le chat et le chien.

Deux dossiers EPARS de spécialités contenant de la milbémycine oxime et destinées à l'espèce canine, sont disponibles sur le site de l'EMA : celui du Credelio Plus® et celui du Nexgard Spectra® (EMA, 2015a).

Dans le dossier EPARS du Credelio plus®, le demandeur a rapporté les résultats d'étude évaluant la reprotoxicité et la toxicité développementale. Jusqu'à 30 mg/kg/j, la milbémycine oxime n'a pas montré de potentiel tératogène chez le rat et le lapin. En outre, après un traitement avec cette molécule, à partir d'au moins 43 jours avant l'accouplement jusqu'au sevrage à 42 jours post-partum, la plupart des paramètres reproductifs et la viabilité des petits étaient identiques entre les groupes de traitement et placebo. Des conclusions définitives n'ont pas pu être tirées du fait de la taille des échantillons (EMA, 2021).

Dans le dossier EPARS du Nexgard Spectra®, les informations fournies par le demandeur sont issues de la littérature publiée. Dans ce dossier, il est stipulé que la milbémycine oxime n'était pas tératogène chez le rat après une administration entre le 7^e et le 17^e jour de gestation à une dose maximale de 300 mg/kg/j ou chez le lapin après une administration entre le 6^e et le 23^e jour de gestation à une dose maximale de 180 mg/kg/j (EMA, 2014b).

D'après les informations fournies dans les dossiers EPARS et issues de la littérature publiée, la milbémycine oxime ne serait pas génotoxique (négatif dans une étude de mutation inverse, une étude d'aberration chromosomique et un test du micronoyau de la moelle osseuse de souris *in vivo*) (EMA, 2014b ; EMA, 2021).

Des études ont été réalisées chez le chat. Dans une étude de Schenker et al. (2005), 30 chattes de fertilité prouvée ont été divisées en deux groupes, l'un recevant un placebo et l'autre recevant un traitement combinant milbémycine oxime et praziquantel à la dose recommandée par le fabricant. Le traitement a été réalisé toutes les semaines pendant la gestation et la lactation. Aucun signe de toxicité maternelle n'a été relevé. Aucune mise-bas n'a été dystocique au cours de l'étude. L'analyse des évaluations cliniques et du poids corporel n'a révélé aucune différence significative entre les chatons des deux groupes de traitement. En ce qui concerne l'évaluation des paramètres hématologiques et biologiques, des différences faibles mais significatives entre le groupe témoin et le groupe traité ont été trouvées uniquement pour les taux d'alanine aminotransférase, de glucose, de sodium et de phosphore (Schenker et al., 2005).

Enfin, des études ont été menées chez le chien. Vercruysse et Rew (2002) ont rapporté dans leur revue systématique de la littérature, une étude conduite en deux parties chez le chien qui a été réalisée afin d'évaluer la sécurité d'emploi de la milbémycine oxime au cours de la gestation chez le chien. Dans cette étude, des chiens Beagle mâles et femelles ayant eu au moins deux portées réussies, ont reçu quotidiennement un placebo ou une triple dose de milbémycine oxime avant et pendant l'accouplement puis jusqu'à une semaine avant la mise-bas. Dans une autre partie de cette

étude, les chiennes ont reçu une triple dose unique de milbémectine oxime 6 à 3 jours avant la mise-bas. La durée de gestation et la facilité de mise-bas n'ont pas été affectées par le traitement. Le nombre, l'anatomie, la viabilité et le développement pondéral de la progéniture n'ont pas été affectés par le traitement. La milbémycine oxime n'a pas interféré avec la reproduction, même lorsqu'elle était administrée à une dose trois fois supérieure et quotidiennement au lieu d'une fois par mois. Il n'y a pas eu d'effet sur les chiots allaités après un triple surdosage de la mère (Vercruyse et Rew, 2002).

Concernant la milbémycine oxime, au 25/09/22, 11 959 évènements de pharmacovigilance sont rapportés et 91 d'entre eux se rapportent à l'appareil reproducteur. Trente-huit concernent la gestation et la mise-bas : 7 avortements, 12 anomalies congénitales, 1 résorption fœtale, 1 omphalite, 24 mort-nés, 1 avortement avec avorton, 2 gestations (EMA, 2022).

En conclusion, les données disponibles chez le rat, le lapin, chez le chat et le chien n'ont rapporté aucun effet embryotoxique ou tératogène de la milbémycine oxime.

- ***Moxidectine***

La sécurité d'emploi de la **moxidectine** (Tableau 65) au cours de la gestation a été évaluée dans plusieurs espèces : rat, lapin et le chien.

Deux dossiers EPARS de spécialités, contenant de la moxidectine et destinées à l'espèce canine, sont disponibles sur le site de l'EMA, celui du Simparica Trio® et celui de l'Advocate® (EMA, 2015a).

Dans le dossier EPARS de l'Advocate®, le demandeur a fourni une étude de reproduction menée sur deux générations chez le rat dans laquelle le traitement à base de moxidectine a été réalisé à des doses de 1, 2, 5 ou 10 mg/kg d'aliment. Ce traitement a provoqué une réduction des indices de survie des petits dans deux portées. La DSEO de la moxidectine dérivée de cette étude de reproduction sur deux générations a été considérée comme étant de 0,4 mg/kg/j (EMA, 2009). En effet, ces observations ont été confirmées dans une autre étude. Après administration de 9,8 mg/kg/j de moxidectine à partir de 9 semaines avant l'accouplement et pendant toute la gestation, tous les petits étaient morts et les parents présentaient des signes de toxicité. Lorsque la dose a été réduite à 1,8 ou 3,9 mg/kg/j, aucun effet toxique parental n'a été observé mais tous les petits étaient morts pendant la lactation. Par la suite, les niveaux alimentaires ont été réduits à 0, 0,4, 0,8 ou 1,1 mg/kg/j. A part au niveau de traitement le plus bas, des effets négatifs sur les petits étaient observés malgré l'absence de toxicité parentale. Aussi, la DSEO a aussi été établie à 0,4 mg/kg/j (Vercruyse et Rew, 2002).

Dans ce même dossier, le caractère foetotoxique et tératogène de la moxidectine a également été évalué chez le rat et le lapin. Dans l'étude menée chez le rat, aucun effet indésirable n'a été observé aux doses de 2,5 et 5 mg/kg/j. Bien que non significative, une augmentation du nombre de fœtus présentant des malformations a été observée après des doses de 10 et 12 mg/kg/j. Ces malformations résultaient d'une ossification incomplète du palais et des côtes. Les auteurs ont considéré que ces malformations étaient liées à un retard de maturation des fœtus résultant de la toxicité maternelle observée à partir de la dose 5 mg/kg/j (EMA, 2009).

Pourtant, aux mêmes doses, dans le dossier EPARS du Simparica Trio®, des altérations fœtales telles que des fentes palatines, des micrognathies, des sternèbres non ossifiées ou

incomplètement ossifiées ont été rapportées pour des doses supérieures à 2,5 mg/kg alors que la maternotoxicité ne s'était manifestée qu'à partir de 10 mg/kg (EMA, 2019c).

Il convient de noter qu'entre les deux documents, les résultats différaient quant à la dose nécessaire pour induire des effets chez les fœtus de rats.

Dans les deux dossiers, dans l'étude menée chez le lapin, à la dose maximale de 10 mg/kg/j, aucun effet tératogène ou embryotoxique n'a été mis en évidence malgré la présence de signe de toxicité maternelle dès la dose de 1 mg/kg/j (EMA, 2009 ; EMA, 2019c).

Par la suite, le potentiel mutagène de la moxidectine a été évalué dans quatre études et les résultats n'ont pas fourni de preuve en faveur d'un potentiel mutagène de la molécule. La moxidectine était donc considérée comme non mutagène (EMA, 2009).

Dans le dossier EPARS du Simparica Trio®, une étude d'embryotoxicité et de tératogénicité menée chez la souris est également rapportée. Un traitement à base de moxidectine à la dose de 0, 1,5, 3, 6 ou 8 mg/kg/j du 6^e au 15^e jour de gestation a été réalisé chez les mères. Dans le groupe traité à la dose de 8 mg/kg/j, il y avait un très fort taux de mortalité. Aux doses de 3 et 6 mg/kg/j, un pourcentage significativement plus élevé (53,9 % et 96,9 % respectivement) de fœtus malformés a été signalé. Les malformations comprenaient des fusions du manubrium, des fentes palatines et des ossifications incomplètes du palais. La DSEO pour la maternotoxicité était de 3 mg/kg /j et la DSEO pour la foetotoxicité était de 1,5 mg/kg/j (EMA, 2019c).

Enfin, la toxicité de la moxidectine sur la reproduction et le développement a également été évalué dans l'espèce canine. Vercruysse et Rew (2002) ont rapporté deux études qui cherchaient à évaluer cette toxicité. Lorsqu'un traitement à base de moxidectine a été réalisé à la dose de 9 µg/kg/j avant la reproduction, pendant la gestation et pendant la lactation, aucune différence dans les performances reproductives et la croissance des petits n'a été mise en évidence (Vercruysse et Rew, 2002).

Après une dose injectable de 0,51 mg/kg de moxidectine soit avant l'accouplement, soit tout au long de la gestation et de la lactation, aucun effet n'a été observé sur les performances reproductives des femelles, la santé ou les performances de la progéniture (Vercruysse et Rew, 2002).

Dans une dernière étude menée par Krautmann et al. (2019), la sécurité d'emploi de la moxidectine au cours de la gestation chez la chienne a été évaluée. Les femelles ont reçu un traitement à base d'une solution salée ou d'une spécialité commerciale (Proheart 12) au triple de la dose recommandée en moxidectine. Dans cette étude, 40 chiennes, de fertilité connue car ayant mis au monde au moins deux portées sans anomalie entraînant la mort ou l'euthanasie et exemptes de brucellose, ont été divisées en cinq groupes. Le premier groupe constituait le groupe témoin et les chiennes des quatre autres groupes recevaient une dose unique au triple de la dose recommandée (1,5 mg/kg) à l'une des périodes suivantes : 1 mois avant l'accouplement avec des mâles non traités, au 2^e jour de gestation, au 29^e jour de gestation ou au 6^e jour de lactation. Il n'y avait aucun signe de toxicité lié au traitement ni aucune différence de poids corporel lors de la comparaison entre les mères traitées et les mères témoins. Les descendants produits ont été soumis à des examens physiques et pesés jusqu'au 43^e jour de lactation. L'innocuité a été évaluée sur la base des indices de reproduction et de la santé de la progéniture. Toutes les femelles traitées à la moxidectine au jour de gestation 29 et 7 sur 8 chez les témoins et les autres groupes de moxidectine ont conçu et mis bas. Deux chiennes traitées à la moxidectine ont présenté un travail long mais ont pu mettre bas sans accident. L'incidence des mortinaissances et de la mortalité néonatale était faible

et aucune relation avec le traitement à base de moxidectine n'a été mise en évidence. Chacun des groupes de traitement et de contrôle avait un total de 37 à 46 petits nés et de 1 à 4 décès montrant ainsi que la taille de la portée n'était pas affectée par le traitement. Aucune différence entre les groupes traités et les témoins en ce qui concerne le poids corporel à la naissance ou pendant la lactation n'a été visualisée. Enfin, aucune anomalie congénitale n'a été enregistrée (Krautmann et al., 2019).

Concernant la moxidectine, au 25/09/22, aucun évènement de pharmacovigilance n'est rapporté dans l'espèce canine (EMA, 2022).

En conclusion, malgré les données disponibles chez le rat et le lapin faisant état d'un caractère tératogène et embryotoxique de la molécule, les résultats des études menées chez le chien n'ont montré aucun risque pour l'utilisation de cette molécule au cours de la gestation.

J. Les molécules agissant sur le cycle de l'insecte

• S-méthoprène

Le **S-méthoprène** (Tableau 66) agit sur le cycle des parasites externes. Sa sécurité d'emploi au cours de la gestation a été évaluée chez la grenouille.

Aucun dossier EPARS des spécialités, contenant du S-méthoprène et destinées à l'espèce canine, n'est disponible sur le site de l'EMA (EMA, 2015a).

Dans une revue de la littérature, Pašková et al. (2011) ont regroupé les données recensées dans la littérature relatives à la toxicité développementale du S-méthoprène chez les organismes aquatiques (Pašková *et al.*, 2011). Aucune donnée n'a été recensée chez les mammifères.

Dans l'étude *in vitro* de Ankley et al. (1998), des grenouilles léopards ont été exposées à différentes concentrations de méthoprène (1,95, 7,8, 31,3, 125 et 500 mg/L) en présence et en l'absence de rayons ultraviolets (UV), dès les premiers stades embryonnaires et jusqu'à l'émergence des membres antérieurs. À la plus forte concentration de méthoprène testée, tant en l'absence qu'en présence de lumière, de graves effets toxiques ont été observés. En effet, tous les organismes mouraient dans les 12 jours en l'absence de lumière UV ou dans les 16 jours en présence de rayons UV. De plus, les animaux retirés de l'exposition au méthoprène aux jours 6 ou 15 puis, placés dans de l'eau propre, étaient tous morts au 24^e jour indiquant ainsi, que les effets indésirables causés par le méthoprène résulteraient de l'exposition au cours du développement précoce (6 premiers jours). L'exposition au méthoprène n'a toutefois pas provoqué de malformations des membres en dehors de l'exposition à la plus forte concentration. A cette concentration, ils présentaient une distorsion axiale sévère, ainsi que des anomalies cranio-faciales et caudales. Ils étaient aussi relativement immobiles. Aucun lien n'a été établi entre la fréquence d'apparition ou la gravité de la scoliose et l'exposition au méthoprène. La survie a varié de 81 à 94 % mais n'était pas liée aux traitements au méthoprène. Aucun effet significatif du méthoprène sur le taux de développement, la longueur des animaux et le poids des animaux n'a été observé. Dans cette expérience, l'exposition au méthoprène aux quatre concentrations les plus faibles n'a pas entraîné d'augmentation de la mortalité ou de la fréquence d'anomalies du développement, en l'absence ou en présence de lumière UV. En revanche, la plus forte concentration de méthoprène testée a entraîné des effets létaux et des anomalies morphologiques notamment une distorsion axiale des embryons (Ankley *et al.*, 1998)

Concernant le S-Méthoprène, le 23/09/22, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible (EMA, 2022).

En conclusion, à forte concentration (500 mg/L), le S-méthoprène était toxique pour les embryons de grenouille et même tératogène mais ces effets n'étaient pas visibles à des concentrations plus faibles. Aucune donnée n'est disponible chez les mammifères, ce qui ne permet pas de conclure vis-à-vis de la sécurité relative d'utilisation de cette molécule au cours de la gestation chez la chienne.

- **Pyriproxyfène**

L'innocuité du **pyriproxyfène** (Tableau 67) au cours de la gestation a été évaluée chez la souris, le rat, le lapin et la femme.

Le seul dossier EPARS disponible sur le site de l'EMA est celui de la spécialité Vectra 3D® (EMA, 2015a).

Dans une étude menée par Shahid et Saher (2020) chez la souris, les femelles ont reçu un traitement à base de pyriproxyfène à la dose de 0, 30, 100, 300 ou 1 000 mg/kg par voie orale du 7^e au 17^e jour de gestation puis, tous les petits vivants ont été sacrifiés et disséqués au 7^e jour post-natal. Après le traitement, la durée de gestation était allongée de manière dose-dépendante jusqu'à atteindre la significativité à la dose de 300 mg/kg. La taille de la portée a été significativement réduite dans tous les groupes traités. Tous les petits étaient morts dans les groupes de mères traitées aux deux plus fortes doses. Le poids et la prise de poids étaient également significativement réduits par le traitement. Des retards de croissance et une absence de fourrure étaient observés chez la progéniture des mères traitées. Le poids relatif des organes (foie, cœur et reins) des petits a augmenté de façon significative dans le groupe traité à la plus faible dose par rapport au témoin. Les sections du foie, des reins, du cœur et du cerveau ont présenté diverses altérations histologiques dans les groupes traités aux deux plus faibles doses. Dans le foie, des sinusoides dilatés, une congestion veineuse centrale, des hépatocytes dégénérés, une infiltration lymphoplasmocytaire et des zones de nécroses ont été mises en évidence. Dans le cœur, le traitement au pyriproxyfène a provoqué une dégénérescence et une désorganisation des fibres myocardiques. Dans les sections de cerveau de la progéniture, les analyses ont montré une réduction significative de l'épaisseur radiale corticale et du nombre total de neurones dans les deux groupes traités à faible dose. Dans les reins, l'examen histologique a montré une atrophie glomérulaire, une vacuolisation des tubules ainsi que des hémorragies et une infiltration lymphocytaire. Par conséquent, l'exposition prénatale au pyriproxyfène a provoqué des lésions de divers organes chez la progéniture des souris et une augmentation de la mort fœtale à des doses plus élevées (Shahid et Saher, 2020).

Dans le dossier EPARS du Vectra 3D®, l'application cutanée répétée de pyriproxyfène n'a révélé aucun signe de toxicité systémique jusqu'à 1 000 mg/kg/j. Il n'y a pas eu de changement lié au traitement concernant les paramètres de reproduction et aucun potentiel tératogène n'a été observé. Cependant, le pyriproxyfène a provoqué des effets néfastes sur le développement à des doses maternelles toxiques (300 mg/kg/j) chez le rat. Le pyriproxyfène n'était pas génotoxique (EMA, 2013c).

Toutefois, l'administration d'un des excipients de la spécialité a induit des effets tératogènes après administration orale et application cutanée dans plusieurs études chez le rat et le lapin. Il a

provoqué des effets tératogènes à des doses inférieures à celle provoquant une toxicité maternelle soit à 125 mg/kg/j chez le rat et à 300 mg/kg/j après application cutanée chez le lapin (EMA, 2013c).

Dans une autre étude menée chez le rat par Sartori et al. (2020), après administration de pyriproxifène à des rates à trois doses (100, 300 et 500 mg/kg) du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation, des malformations ont été recherchées chez les nouveau-nés. Aucune toxicité maternelle n'a été démontrée. Des malformations ou des changements tératogènes n'ont pas été détectés. Cependant, des changements squelettiques suggérant un retard de développement ont été observés, en particulier aux deux plus fortes doses testées (Sartori *et al.*, 2020).

De plus, des données étaient également disponibles chez la femme. Chez la femme, il est suspecté qu'en plus du virus Zika sévissant au Brésil, le pyriproxifène, utilisé pour lutter contre les moustiques vecteurs, serait à l'origine de microcéphalie chez les nourrissons

Enfin, l'étude de Shah et Rich (2016) a pour but d'évaluer si l'exposition des femmes enceintes au pyriproxifène avait le potentiel d'altérer le développement foetal et sa maturation sexuelle en se basant sur un examen systématique de la littérature. L'exposition prénatale au pyriproxifène était associée à des anomalies morphologiques. Les études soutenaient le lien plausible entre les malformations congénitales comme la microcéphalie, la toxicité oculaire et cutanée chez les nourrissons et l'exposition au pyriproxifène via l'eau potable. Les malformations sexuelles (organes génitaux ambigus, gynandromorphisme, intersexualité) faisant l'objet d'une déclaration volontaire, elles pouvaient donc toutefois être méconnues et sous-déclarées (Shah et Rich, 2016).

Concernant le pyriproxifène, au 23/09/22, 2 920 évènements de pharmacovigilance sont rapportés dans l'espèce canine dont 12 concernent l'appareil reproducteur et 4 concernent la gestation. Sont décrits comme évènements de pharmacovigilance : 1 avortement, 1 anomalie congénitale, 1 résorption foetale, 1 mortinatalité (EMA, 2022).

En conclusion, chez la souris, à dose faible, des altérations histologiques ont été observées chez la progéniture issue de mères traitées et des effets embryotoxiques. Ces effets étaient plus marqués à forte dose. Aucun effet tératogène n'a été démontré chez le rat mais une suspicion de retard de croissance intra-utérin induit par le traitement a été soulevée. Chez la femme, le pyriproxifène est suspecté d'être tératogène. L'utilisation de cette molécule n'est pas conseillée au cours de la gestation.

- **Lufénuron**

La sécurité d'emploi du **lufénuron** (Tableau 68) a été testée chez le rat. Un cas clinique avec des femelles gestantes a toutefois été recensé dans l'espèce féline.

Aucun dossier EPARS n'est disponible pour les spécialités, contenant du lufénuron et destinées à l'espèce canine (EMA, 2015a).

Dans l'étude de Basal et al. (2021), suite au traitement par voie orale de rates du 13^e au 19^e jour de gestation avec du lufénuron à la dose de 0, 0,4 ou 0,8 mg/kg/j, l'induction d'effets génotoxiques et d'un stress oxydatif chez les mères et leur progéniture a été étudiée. Par les tests comet assay, suite au traitement, des dommages significatifs de l'ADN ont été détectés dans les hépatocytes des mères et leur progéniture. La cytométrie de flux a permis de mettre en évidence un arrêt du cycle cellulaire dans les cellules hépatiques en phase de synthèse. Le lufénuron a également induit du stress oxydatif dans les hépatocytes maternels et foetaux ce qui était visible par l'augmentation des taux de MDA et de LPO alors que les niveaux d'antioxydants comme la GPx et la SOD étaient

diminués. Les résultats suggéraient alors que l'exposition au lufénuron pendant la gestation pouvait induire un stress oxydatif à l'origine de dommages à l'ADN et d'un arrêt de la réplication (Basal et al., 2021).

Par la suite, l'efficacité du lufénuron associé à l'énilconazole topique a été évaluée par Guillot et al. (2002), lors de la gestion de l'infection par *Microsporium canis* chez 100 chats hébergés dans deux chatteries en France. Les chats ont été traités par des rinçages hebdomadaires avec de l'énilconazole pendant quatre semaines et, dans chaque chatterie, un premier groupe a aussi reçu de la griséofulvine à la dose de 25 mg/kg par voie orale deux fois par jour pendant cinq semaines alors qu'un second groupe a reçu du lufénuron par voie orale à la dose de 60 mg/kg une fois au jour 0 et une autre fois au jour 30. Du fait de la tératogénicité de la griséofulvine chez le chat, toutes les chattes gestantes soit 14 individus ont été traitées avec du lufénuron. Tous les chats ont bien toléré les traitements et n'ont présenté aucun effet indésirable. Aucun signe clinique n'a été observé chez les chattes gestantes et les chatons non sevrés traités au lufénuron. Aucun effet négatif sur la gestation n'a été rapporté dans cette étude (Guillot et al., 2002).

Au 23/09/22, aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible concernant le lufénuron (EMA, 2022).

En conclusion, le lufénuron n'était pas tératogène ou embryotoxique dans l'étude menée dans l'espèce féline mais aucune autre donnée n'était disponible. Chez le rat, le lufénuron provoquerait toutefois des dommages génomiques chez la progéniture issue de mères traitées au cours de la gestation témoignant de possibles effets néfastes au cours de la gestation.

Conclusion

Ce document propose un inventaire des données scientifiques publiques disponibles concernant l'impact des traitements antibiotiques, antifongiques et antiparasitaires externes sur la fonction reproductrice du chien. Le but n'était pas d'effectuer une analyse critique des différentes études, en termes de méthodes ou de fiabilité des résultats, mais avant tout de les recenser. Il convient donc de garder un esprit critique quant aux conclusions fournies pour chaque molécule. Les conclusions fournissent des indications pratiques pour les praticiens en complément de la réglementation et des données des Résumés Caractéristiques de Produits. Bien que l'objectif de ce document était d'étudier l'impact de ces traitements sur la fonction reproductrice canine, les données recueillies concernaient de nombreuses espèces. En revanche, il convient de rappeler que la formulation des recommandations formelles sur l'usage des médicaments reste bien la prérogative des agences réglementaires.

Annexes

- *Légende globale*



- Testé chez les animaux de laboratoire et aucun effet néfaste mis en évidence
- Effet observé chez les animaux de laboratoire sans test disponible dans l'espèce cible
- Effet néfaste sur la fonction étudiée observée chez l'espèce cible
- Interdit d'utilisation dans l'espèce cible
- Peut être utilisé au cours de la phase étudié

- *Antibiotiques*

Tableau 11 - Spécialités contenant de l'ampicilline et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Ampicilline)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
SODIBIO®	Colistine, dexaméthasone			(1)	

(1) Des effets foetotoxiques de la colistine sont mis en évidence par les études reprotoxiques. Les corticoïdes contenus dans cette spécialité peuvent également déclencher la parturition dans le dernier tiers de gestation.

Tableau 12 - Spécialités contenant de l'amoxicilline et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Amoxicilline)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
AMOXIBACTIN® CP					
AMOXIVAL® CP					
BIOCLAMOX® CP	Acide clavulanique				
CLADAXXA® CP	Acide clavulanique				
CLAMOXYL LA® INJ					
CLAMOXYL SUSPENSION® INJ					
CLAVASEPTIN® CP	Acide clavulanique				
CLAVOBAY® CP	Acide clavulanique				
CLAVOBAY SUSPENSION® INJ	Acide clavulanique				
CLAVUBACTIN® CP	Acide clavulanique				
CLAVUCILL® CP	Acide clavulanique				
CLAVUDALE® CP	Acide clavulanique				
FLUIDIXINE® CP	N-acétyl-S-théonyl-cystéine				
KESIUM® CP	Acide clavulanique				
NOROCLAV® CP	Acide clavulanique				
POTENCIL® INJ	Colistine			(1)	
SURAMOX® INJ					
SYNULOX® CP	Acide clavulanique				
SYNULOX® GOUTTES	Acide clavulanique				
TRYMOX SUSPENSION®					
TWINOX® CP	Acide clavulanique				

(1) Les études menées sur des animaux de laboratoire n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes, embryotoxiques ou maternotoxique de l'amoxicilline. Mais elles ont mis en évidence des effets foetotoxiques de la colistine lors d'administration par voie parentérale.

Tableau 13 - Spécialités contenant des benzylpénicillines et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Benzylpénicilline)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
CORTEXILLINE® INJECTABLE	Méthylprednisolone, Néomycine			(1)	
DEPOCILLINE® INJECTABLE					
DUPLOCILLINE® INJECTABLE					
INTRAMICINE® INJECTABLE	Dihydrostreptomycine				
PEN-HISTA-STREP® INJECTABLE	Chlorphénamine, Dexaméthasone, Dihydrostreptomycine			(1)	
SHOTAPEN® INJECTABLE	Dihydrostreptomycine				

(1) Du fait de la présence d'un corticoïde, l'utilisation de la molécule peut déclencher la mise-bas en fin de gestation mais aucun effet tératogène n'a été démontré.

Tableau 14 - Spécialités contenant de la gentamicine et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Gentamicine)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
DEXORYL® SUSPENSION AURICULAIRE	Dexaméthasone, Thiabendazole				
EASOTIC® SUSPENSION AURICULAIRE	Hydrocortisone, Miconazole				
G4® INJECTABLE					
OTOMAX® GOUTTES AURICULAIRE	Bétaméthasone, Clotrimazole				
PANGRAM 4%® INJECTABLE					
SOLIGENTAL® COLLYRE (1)					
TIACIL® COLLYRE	Dexaméthasone				

(1) La gentamicine traverse la barrière placentaire et peut provoquer des effets toxiques chez le fœtus lorsque de fortes doses sont administrées aux mères. Cependant, le médicament est une solution ophtalmique et l'absorption de la gentamicine est négligeable.

Tableau 15 - Spécialités contenant de la framycétine et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Framycétine)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
CANAURAL® SUSPENSION AURICULAIRE	Acide fusidique, Nystatine, Prednisolone				
CANIDIARIX® COMPRIME	Atropine, Sulfaguanidine				
FRADEXAM® COLLYRE	Dexaméthasone				
FRADEXAM® POMMADE	Dexaméthasone				
OMNICOL® COLLYRE	Polymyxine B, Synéphrine				

Tableau 16 - Spécialités contenant de la spectinomycine et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Spectinomycine)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
LINCO-SPECTIN® INJECTABLE					
LINSPEC® INJECTABLE					
PNEUMOSPECTIN® INJECTABLE					

Tableau 17 - Spécialités contenant de la néomycine et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Néomycine)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
CORTEXILLINE® INJECTABLE	Benzylpénicilline, Méthylprednisolone			(1)	
CORTIZEME® EMULSION APPLICATION CUTANEE	Prednisolone			(2)	
DIARCAP® GELULE (3)					
OPHTALKAN® COLLYRE (3)					
ORIBIOTIC® POMMADE AURICULAIRE (4)	Nystatine, Triamcinolone				
ORIDERMYL® POMMADE AURICULAIRE (4)	Nystatine, Perméthrine, Triamcinolone				
ORIKAN® POMMADE AURICULAIRE (4)	Nystatine, Thiostrepton, Triamcinolone				
PRENIDERM® EMULSION APPLICATION CUTANEE (5)	Prednisolone				
TEVEMYXINE® COLLYRE	Polymyxine B				
TEVEMYXINE® POMMADE	Polymyxine B				

(1) Du fait de la présence d'un corticoïde, l'utilisation de la molécule peut déclencher la mise-bas en fin de gestation mais aucun effet tératogène n'a été démontré.

(2) La prednisolone a des effets tératogènes avérés. Ne pas utiliser chez la chienne ou la chatte gestante.

(3) L'innocuité chez les femelles gestantes n'a pas été étudiée. Cependant, du fait d'une absorption très faible, l'utilisation de la spécialité au cours de la gestation et de la lactation ne semble pas poser de problème particulier.

(4) La triamcinolone a des effets reprotoxiques et tératogènes. L'utilisation de ce médicament est contre-indiqué en cas de gravité ou de lactation. Les données disponibles ne précisent pas ce que signifie la reprotoxicité.

(5) La prednisolone a des effets tératogènes avérés, l'utilisation pendant la gestation n'est pas recommandée.

Tableau 18 - Spécialités contenant de la dihydrostreptomycine et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Dihydrostreptomycine)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
INTRAMICINE® INJECTABLE	Benzylpénicilline				
PEN-HISTA-STREP® INJECTABLE	Chlorphénamine, Dexaméthasone, Benzylpénicilline			(1)	
SHOTAPEN® INJECTABLE	Benzylpénicilline				

(1) Du fait de la présence d'un corticoïde, l'utilisation de la molécule peut déclencher la mise-bas en fin de gestation mais aucun effet tératogène n'a été démontré.

Tableau 19 - Spécialités contenant de la spiramycine et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Spiramycine)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
BUCCOVAL® COMPRIME	Métronidazole				(1)
HISTACETYL® COMPRIME	Dimétri-dazole				(1)
SPIZOBACTIN® COMPRIME	Métronidazole			(2)	(1)
STOMORGYL® COMPRIME	Métronidazole				(1)

(1) Du fait du passage dans le lait des deux molécules, son utilisation est déconseillée/à éviter.

(2) La spiramycine ne s'est pas avérée tératogène ou embryo- ou fœtotoxique. Des études chez des animaux de laboratoire ont montré des résultats peu cohérents en ce qui concerne les effets tératogènes / embryotoxiques du métronidazole. Par conséquent, l'utilisation de ce produit pendant la grossesse n'est pas recommandée

Tableau 20 - Spécialités contenant de la sulfaguandine et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Sulfaguandine)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
CANIDIARIX® COMPRIME	Framycétine, Atropine				
GASTROENTERICANIS® COMPRIME				(1)	(1)

(1) L'innocuité chez les femelles gestantes n'a pas été étudiée. Cependant, du fait d'une absorption très faible, l'utilisation de la spécialité au cours de la gestation et de la lactation ne semble pas poser de problème particulier.

Tableau 21 - Spécialités contenant de la sulfadiméthoxine et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Sulfadiméthoxine)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
SULFALON®				(1)	(1)

(1) Des effets tératogènes et foetotoxiques ont été observés chez les animaux de laboratoire à des doses supérieures aux doses thérapeutiques recommandées. L'utilisation est contre-indiquée.

Tableau 22 - Spécialités contenant de la sulfadiazine et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Sulfadiazine)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
DIATRIM® INJECTABLE	Triméthoprim			(1)	

(1) Le produit contient de la N-méthylpyrrolidone considérée comme toxique pour la reproduction. En l'absence d'études spécifiques, il y a lieu d'éviter l'utilisation chez les animaux gestants.

Tableau 23 - Spécialités contenant de la sulfaméthoxyypyridazine et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Sulfaméthoxyypyridazine)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
SEPTOTRYL® COMPRIME	Triméthoprim			(1)	

(1) Les sulfamides traversent la barrière placentaire et une tératogénicité a été rapportée à très fortes doses chez les espèces de laboratoire. L'utilisation chez les femelles gestantes est contre indiquée.

Tableau 24 - Spécialités contenant de la sulfadimidine et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Sulfadimidine)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
AMPHOPRIM® INJECTABLE	Triméthoprim			(1)	

(1) Des effets tératogènes et foetotoxiques ont été observés chez les animaux de laboratoire à des doses supérieures aux doses thérapeutiques recommandées. L'utilisation du produit en cas de gravidité est contre-indiquée.

Tableau 25 - Spécialités contenant du sulfaméthoxazole et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Sulfaméthoxazole)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
PRIMAZOL® COMPRIME	Triméthoprim			(1)	
SULTRIAN® COMPRIME	Triméthoprim			(1)	(2)

(1) Des effets tératogènes et foetotoxiques ont été observés chez les animaux de laboratoire à des doses supérieures aux doses thérapeutiques recommandées. L'utilisation du produit en cas de gravidité est contre-indiquée.

(2) Le triméthoprim et le sulfaméthoxazole passent dans le lait maternel, en conséquence, l'administration de la spécialité pendant la lactation est contre-indiquée, du fait de l'immaturité des systèmes enzymatiques des nouveaux-nés.

Tableau 26 - Spécialités contenant de la marbofloxacine et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Marbofloxacine)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
AURIZON® SUSPENSION AURICULAIRE	Clotrimazole, dexaméthasone				
EFEX® COMPRIMES					
MARBOCYL® INJECTABLE					
MABOCYL® COMPRIMES					
MARFLOQUIN® COMPRIMES					
MARFLOXIN® COMPRIMES					
OTOXOLAN® SUSPENSION AURICULAIRE	Clotrimazole, dexaméthasone				

Tableau 27 - Spécialités contenant de l'enrofloxacin et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Enrofloxacin)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
BAYTRIL 2,5%® INJECTABLE				(1)	
BAYTRIL 5%® INJECTABLE				(1)	
BAYTRIL S® COMPRIMES					
CHANENRO® INJECTABLE (2)					
ENROCARE 2,5%® INJECTABLE (2)					
FLOXABACTIN® COMPRIMES					(3)
FLOXIBAC® INJECTABLE (2)					
TENOTRYL® COMPRIMES					(3)
XEDEN® COMPRIMES					(3)

(1) Des effets foetotoxiques sont observés à dose maternotoxique mais pas à dose inférieure mais pas d'effets tératogènes.

(2) Il n'y a pas de restriction à l'usage de ce médicament pendant la gestation ou la lactation

(3) L'enrofloxacin passant dans le lait maternel, il n'est pas recommandé de l'utiliser pendant la lactation. Son utilisation est contre-indiquée.

Tableau 28 - Spécialités contenant de l'orbifloxacin et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Orbifloxacin)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
POSATEX® SUSPENSION AURICULAIRE	Mométasone, posaconazole	(1)	(1)	(2)	(3)

(1) Ne pas utiliser car les études n'ont pas été réalisées.

(2) Ne pas utiliser pendant la gestation

(3) L'utilisation n'est pas conseillée car des études de laboratoire chez des chiots ont montré des signes d'arthropathie après l'administration systémique de l'orbifloxacin. Or, les fluoroquinolones passent dans le lait.

Tableau 29 - Spécialités contenant de la pradofloxacin et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Pradofloxacin)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
VERAFLOX® COMPRIME	Mométasone, posaconazole			(1)	(1)

(1) Ne pas utiliser.

Tableau 30 - Spécialités contenant de la polymyxine B et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Polymyxine B)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
AURICULO-CANIS® SUSPENSION AURICULAIRE (1)	Miconazole, Prednisolone				
MITEX® SUSPENSION AURICULAIRE (1)	Miconazole, Prednisolone				
OMNICOL® COLLYRE	Framycétine, Synéphrine				
SUROLAN® SUSPENSION AURICULAIRE (1)	Miconazole, Prednisolone				
TEVEMYXINE® COLLYRE	Néomycine				
TEVEMYXINE® POMMADE	Néomycine				

(1) L'absorption du miconazole, de la polymyxine B et de la prednisolone à travers la peau étant faible, aucun effet tératogène/embryotoxique/foetotoxique et maternotoxique n'est attendu chez les chiens et les chats. L'ingestion des substances actives par les animaux traités est possible lors de la toilette. Dans ce cas, un passage des substances actives dans le sang et dans le lait peut se produire.

Tableau 31 - Spécialités contenant de la colistine et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Colistine)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
POTENCIL® INJECTABLE	Amoxicilline			(1)	
SODIBIO® INJECTABLE	Ampicilline, dexaméthasone			(2)	

(1) Aucun effet foetotoxique ou tératogène rapporté pour l'amoxicilline mais des effets foetotoxiques de la colistine administrée par voie parentérale ont été rapportés.

(2) Ce médicament contient un corticoïde. De ce fait, ne pas l'administrer chez les ruminants dans le dernier tiers de la gestation, si l'on ne désire pas induire la parturition.

Tableau 32 - Spécialités contenant de l'oxytétracycline et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Oxytétracycline)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
ACTI-TETRA I® INJECTABLE				(1)	(2)
OXYTETRACYCLINE 5 % VETOQUINOL® INJECTABLE				(1)	(2)
VET-OXY 5 %® INJECTABLE				(1)	(2)

- (1) Chez les mammifères, l'oxytétracycline passe la barrière placentaire, entraînant une coloration des dents et un ralentissement de la croissance fœtale mais l'oxytétracycline n'a montré aucun signe d'embryotoxicité ou de tératogénicité sur des animaux de laboratoire.
- (2) Les tétracyclines sont retrouvées dans le lait maternel.

Tableau 33 - Spécialités contenant de la doxycycline et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Doxycycline)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
DOXYBACTIN® COMPRIMES				(1)	
DOXYCARE® COMPRIMES					
DOXYTAB® COMPRIMES				(1)	
DOXYVAL® COMPRIMES					
RONAXAN® COMPRIMES					

- (1) Les tétracyclines en tant que classe peuvent retarder le développement du squelette fœtal (totalement réversible) et provoquer une décoloration des dents de lait. Cependant, les données probantes issues de la littérature suggèrent que la doxycycline est moins susceptible de provoquer ces anomalies que d'autres tétracyclines.

Tableau 34 - Spécialités contenant de la chlortétracycline et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Chlortétracycline)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
OPHTOCYCLINE® POMMADE OPHTALMIQUE					
OROSPRAY® PULVERISATION CUTANEE	Sulfanilamide			(1)	(1)

- (1) L'innocuité de la spécialité chez les femelles en gestation n'a pas été étudiée. Cependant, du fait d'une faible absorption cutanée, l'utilisation pendant la gestation et l'allaitement ne semble pas poser de problème particulier.

Tableau 35 - Spécialités contenant du chloramphénicol et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Chloramphénicol)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
CORTANMYCETINE CREME® POMMADE CUTANEE ET AURICULAIRE	Prednisolone			(1)	
OPHTALON® POMMADE OPHTALMIQUE					

(1) Les études chez les animaux de laboratoire ont mis en évidence des effets foetotoxiques de la prednisolone. L'administration de corticostéroïdes au cours de la gestation n'est pas recommandée.

Tableau 36 - Spécialités contenant du florfénicol et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Florfénicol)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
NEPTRA® SOLUTION AURICULAIRE (1)	Mométasone, Terbinafine				
OSURNIA® GEL AURICULAIRE (2)	Bétaméthasone, Terbinafine				

(1) La bétaméthasone est connue pour être tératogène chez les espèces de laboratoire. L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie chez les chiennes en gestation et en lactation. Ne pas utiliser pendant la grossesse et l'allaitement et pour les animaux reproducteurs.

(2) L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie pendant la grossesse et l'allaitement. Ne pas utiliser pendant la gestation, l'allaitement et pour les animaux reproducteurs.

Tableau 37 - Spécialités contenant de la lincomycine et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Lincomycine)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
LINCO-SPECTIN® INJECTABLE	Spectinomycine				
LINCOCINE SOLUTION® INJECTABLE					
LINSPEC® INJECTABLE	Spectinomycine				
PNEUMOSPECTIN® INJECTABLE	Spectinomycine				

Tableau 38 - Spécialités contenant de clindamycine et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Clindamycine)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
ANTIROBE® GELULE					
ANTIROBE® GOUTTES					
CLINACIN® COMPRIMES					
CLINDABACTIN® COMPRIMES					(1)
CLINDASEPTIN® COMPRIMES					
CLINDASEPTIN® GELULE					(1)
ZODON® SOLUTION BUVABLE					(1)
ZODON® COMPRIMES					(1)

(1) Passe dans le lait et peut provoquer de la diarrhée chez les chiots.

Tableau 39 - Spécialités contenant du métronidazole et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Métronidazole)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
BUCCOVAL® COMPRIME	Spiramycine				(1)
ERADIA® SUSPENSION BUVABLE				(2)	(1)
METROBACTIN® COMPRIME				(2)	(1)
METROCARE® COMPRIME				(2)	(1)
METRONIDAVET® COMPRIME				(2)	(1)
METROTAB VET® COMPRIME				(2)	(1)
METROVIS® COMPRIME				(2)	(1)
SPIZOBACTIN® COMPRIME	Spiramycine			(2)	(1)
STOMORGYL® COMPRIME	Spiramycine				(3)

(1) Du fait du passage dans le lait des deux molécules, son utilisation est déconseillée/à éviter.

(2) Des études chez des animaux de laboratoire ont montré des résultats contradictoires concernant les effets tératogènes / embryotoxiques du métronidazole. Par conséquent, l'utilisation de ce produit pendant la gestation n'est pas recommandée.

(3) Aucune donnée donc éviter l'utilisation.

Tableau 40 - Spécialités contenant du diméridazole et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Diméridazole)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
HISTACETYL G.M® COMPRIMES	Spiramicine				(1)

(1) Du fait du passage dans le lait des deux molécules, son utilisation est déconseillée.

- Antifongiques

Tableau 41 - Spécialités contenant de la griséofulvine et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Griséofulvine)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
DERMOGINE®				(1)	
FULVIDERM®				(1)	

(1) La griséofulvine est tératogène, ne pas administrer aux femelles gestantes.

Tableau 42 - Spécialités contenant du kétoconazole et informations des RCP concernant le kétoconazole

Spécialités (Kétoconazole)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
FUNGICONAZOLE®					
KETOCONAZOLE®					

Tableau 43 - Spécialités contenant du miconazole et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Miconazole)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
ADAXIO®	Chlorexidine				
AURICULOCANIS® (1)	Polymyxine B, prednisolone				
EASOTIC® (2) (4)	Gentamicine, hydrocortisone				
MALASEB SHAMPOO®	Chlorexidine			(3)	
MITEX® (1)	Polymyxine B, prednisolone				
SUROLAN® (1)	Polymyxine B, prednisolone				

(1) L'absorption du miconazole, de la polymyxine B et de la prednisolone à travers la peau étant faible, aucun effet tératogène/embryotoxique/foetotoxique et maternotoxique n'est attendu chez les chiens et les chats. L'ingestion des substances actives par les animaux traités est possible lors de la toilette. Dans ce cas, un passage des substances actives dans le sang et dans le lait peut se produire. L'utilisation est donc soumise à l'évaluation du rapport bénéfice/risque par le vétérinaire.

(2) L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gravidité et de lactation. Étant donné que l'absorption systémique d'acéponate d'hydrocortisone, de sulfate de gentamicine et de nitrate de miconazole est négligeable, il est peu probable que le produit présente des effets tératogènes, foetotoxiques ou maternotoxiques à la posologie recommandée chez le chien. L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire.

(3) En association avec la griséofulvine, le médicament ne doit pas être utilisé chez la chatte gestante car la griséofulvine est contre-indiquée en cas de gestation.

(4) À faible dose, aucun des ingrédients actifs n'est toxique pour la reproduction ou tératogène. Le miconazole n'a eu aucun impact sur la fertilité, la période de gestation, les performances périnatales et postnatales chez le rat et aucun potentiel tératogène chez le rat et le lapin. Les malformations observées à une dose élevée (100 mg/kg de poids corporel) chez les deux espèces ont été associées à une toxicité maternelle. Des effets embryotoxiques et tératogènes de l'acéponate d'hydrocortisone, y compris des modifications squelettiques, une réduction du poids fœtal et placentaire et des pertes post-implantation élevées, ont été observés chez des rats et des lapins à des doses plus élevées (9 et 27 mg/kg p.c.). Aucun effet n'a été observé sur la durée de la gestation chez les deux espèces. Dans trois études réalisées par voie intramusculaire (rats) ou sous-cutanée (souris), la gentamicine s'est révélée embryotoxique, mais non tératogène. L'acéponate d'hydrocortisone n'a montré aucun potentiel mutagène. La gentamicine n'est pas considérée comme ayant un potentiel génotoxique. De même, le miconazole n'appartient pas à une classe chimique connue pour avoir un potentiel mutagène. Cependant, un article publié rapporte que le miconazole a produit une augmentation dose-dépendante de l'aberration chromosomique dans les cellules somatiques et germinales chez la souris. Cependant, compte tenu de l'utilisation bien établie de la substance, du fait que l'étude publiée manquait de contrôle positif et que l'absorption transcutanée du miconazole est très faible, la substance n'est pas considérée comme représentant un problème de mutagénicité pour l'animal cible ou l'utilisateur.

Tableau 44 - Spécialités contenant du clotrimazole et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Clotrimazole)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
AURIZON®	Dexaméthasone, marbofloxacin			(1)	
OTOMAX®	Betaméthasone, gentamicine			(1)	
OTOXOLAN®	Dexaméthasone, marbofloxacin			(1)	

(1) L'innocuité de la spécialité chez la chienne pendant la gestation et la lactation n'a pas été montrée. Ne pas administrer aux chiennes gestantes ou allaitantes

Tableau 45 - Spécialités contenant du posaconazole et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Posaconazole)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
POSATEX®	Moméhasone, orbifloxacin			(1)	(2)

(1) Ne pas administrer pendant tout ou partie de la gestation

(2) Chez les chiots, les études de laboratoires ont montré que l'administration systémique d'orbifloxacin provoque de l'arthropathie. Les fluoroquinolones sont connues pour traverser le placenta et se retrouver dans le lait. De ce fait, l'utilisation de la spécialité pendant la lactation n'est pas recommandée.

Tableau 46 - Spécialités contenant de l'énilconazole et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Enilconazole)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
IMAVERAL® PULVERISATION CUTANEE				(1)	(1)

(1) Les études effectuées chez l'animal de laboratoire (lapins, rats) n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes ou foetotoxiques. De ce fait, un effet malformatif ou foetotoxique dans l'espèce de destination n'est pas attendu. Les données de pharmacovigilance permettent d'exclure un effet malformatif ou foetotoxique et un risque néonatal du produit. Le produit peut donc être utilisé au cours de la gestation et de la lactation

Tableau 47 - Spécialités contenant de la nystatine et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Nystatine)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
CANAURAL®	Acide fusidique, framycétine, prednisolone				
ORIBIOTIC® (1)	Néomycine, triamcinolone				
ORIDERMYL® (1)	Néomycine, Nystatine, Perméthrine, Triamcinolone				
ORIKAN® (1)	Néomycine, Thiostrepton, Triamcinolone				

(1) Compte tenu de l'effet reprotoxique et tératogène de la triamcinolone sur l'animal de laboratoire et de l'absence de données sur les espèces cibles, l'utilisation de ce médicament est contre-indiquée en cas de gravidité ou de lactation. Aucun dossier EPARS ne permet d'approfondir les effets néfastes observés notamment ce qui est entendu en termes de reprotoxicité.

- Antiparasitaires externes

Tableau 48 - Spécialités contenant de l'afoxolaner et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Afoxolaner)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
FRONTPRO®					
NEXGARD®					
NEXGARD SPECTRA®					

Tableau 49 - Spécialités contenant du fluralaner et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Fluralaner)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
BRAVECTO® COMPRIME					
BRAVECTO® SPOT ON					

Tableau 50 - Spécialités contenant du sarolaner et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Sarolaner)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
MIPET EASECTO®					
SIMPARICA®					
SIMPARICA TRIO®	Moxidectine, pyrantel				

Tableau 51 - Spécialités contenant du lotilaner et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Lotilaner)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
CREDELIO®					
CREDELIO PLUS®	Milbémycine oxime				

Spécialités (Fipronil)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
AMFLEE® SPOT ON					
BOB MARTIN SPRAY®					(1)
BOB MARTIN SPOT ON®					
CANYS PROTECT BI-ACTIFS® SPOT ON	Perméthrine				
COMBISPOT® SPOT ON	S-Méthoprène				
DIXIE FIPRONIL® SPOT ON					
DUOFLECT® SPOT ON	S-Méthoprène				
EFFIPRO® SPOT ON					
EFFIPRO® SPRAY					(1)
EFFIPRO DUO® SPOT ON	Pyriproxifène				
EFFITIX® SPOT ON	Perméthrine				
EVITIC COMBO® SPOT ON	Perméthrine				
FIPNIL® SPOT ON					
FIPRO-ACTIV® SPOT-ON					
FIPROCARE MULTI® SPOT ON	Pyriproxifène				
FIPRODOG® SPOT ON					
FIPROKIL® SPOT ON					
FIPROFIL® SPRAY					(1)
FIPROKIL DUO® SPOT ON	Pyriproxifène				
FIPROMEDIC® SPOT ON					
FIPROMEDIC® SPRAY					(1)
FIPROMEDIC DUO® SPOT ON	Perméthrine				
FIPRONIL-S-METOPRENE® SPOT ON	S-méthoprène			(2)	
FIPROSOIN® SPOT ON	Perméthrine				
FIPROSOIN® SPRAY					(1)
FIPROTEC® SPOT ON					
FIPROTEC COMBO® SPOT ON	S-méthoprène				
FIPROTEC SPRAY®					(1)
FIPROVET DUO®	Pyriproxifène				

FLEVOX®					
FRONTECT® SPOT ON	Perméthrine			(3)	
FRONTLINE COMBO® SPOT ON	S-méthoprène				
FRONTLINE® SPRAY					(1)
FRONTLINE® SPOT ON					
FRONTLINE TRI-ACT®	Perméthrine			(3)	
FYPERIX® SPOT ON					
FYPERIX® SPRAY					(1)
FYPERIX COMBO® SPOT ON	Méthoprène				
PERFIKAN® SPOT ON	Perméthrine				
PESTIGON COMBO®	Méthoprène				
POOF® SPOT-ON	Perméthrine				
SLAIS® SPOT ON	Perméthrine				
SOLUTION POUR SPOT-ON AU FIPRONIL ET PYRIPROXYFENE	Pyriproxyfène				
SPOT-ON FIPROCANIS					
SPOT-ON FIPRONIL					
SYNERGIX® SPOT ON	Perméthrine				
TICK-PUSS® SPOT ON					
TICK-PUSS® SPRAY					(1)
VETOCANIS ACTION® SPRAY					(1)
VETOCANIS ACTION DUO® SPOT ON	Pyriproxyfène				
VETOTIX® SPOT ON	Perméthrine				
ZERONIL® SPOT ON					

Tableau 52 - Spécialités contenant du fipronil et informations des RCP concernant la reproduction canine

- (1) Le traitement est bien toléré par les chiots après traitement de la mère.
- (2) Les études de laboratoire n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes ou embryotoxiques du fipronil, bien que des effets aient été observés pendant le développement (par exemple une neurotoxicité) dans une seule étude menée chez le rat.
- (3) La N-méthylpyrrolidone, un excipient présent dans le médicament vétérinaire, s'est révélée être tératogène chez des animaux de laboratoire après une exposition répétée à des doses élevées.

Tableau 53 - Spécialités contenant du pyriprole et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Pyriprole)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
PRAC-TIC® SPOT ON					

Tableau 54 - Spécialités contenant de la perméthrine et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Perméthrine)	Molécule en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
ACTIVYL TICK PLUS® SPOT ON	Indoxacarbe	(1)			
ADVANTIX®	Imidaclopride			(2)	
ATAXXA® SPOT ON	Imidaclopride				
BOB MARTIN CLEAR SPRAY PERMTHRINE® (6)					
CANIGUARD FEUTRE ANTI TIQUES®					
CANIGUARD LINE ON®					
CANIGUARD PROTECT SPRAY® (6)					
CANIGUARD SHAMPOOING® (6)					
CANIGUARD SPRAY® (6)					
CANYS PROTECT BI-ACTIFS® SPOT ON	Fipronil				
DIXIE PERMETHRINE® SPOT ON					
DUOWIN CONTACT®	Pyriproxyfène				
DUOWIN SPRAY® (6)	Pyriproxyfène				
ECTOLINE SPRAY PERMETHRINE® (6)					
EFFITIX® SPOT ON	Fipronil				
FIPROMEDIC DUO® SPOT ON	Fipronil				
FIPROSOIN® SPOT ON	Fipronil				
FRONTECT® SPOT ON	Fipronil			(3)	
FRONTLINE TRI-ACT®	Fipronil			(3)	
ORIDERMYL®	Néomycine, Triamcinolone, Nystatine			(4)	
PERFIKAN® SPOT ON	Fipronil				
PERMETRIX BIOCANINA® SPOT ON	Imidaclopride				
POOF® SPOT ON					
PULVEX SHAMPOOING® (6)					
SLAIS® SPOT ON	Fipronil				
SPRAY PERMETHRINE BIOVE® (6)					
SYNERGIX® SPOT ON	Fipronil				
VECTRA 3D® SPOT ON	Dinotéfurane, Pyriproxyfène			(5)	
VETOTIX® SPOT ON	Fipronil				

(1) Une étude de toxicité menée chez le chien à trois fois la dose thérapeutique recommandée a révélé une réduction significative du ratio de petits vivants mais aucune étude n'a été menée chez le chien à la dose thérapeutique.

- (2) Les études menées avec l'imidaclopride sur des rates et des lapines n'ont pas mis en évidence d'effet primaire fœtotoxique, tératogène ou reprotoxique. Peu d'études sur les chiennes gestantes ou allaitantes et leur portée sont disponibles. Les preuves réunies jusqu'à présent semblent montrer qu'aucun effet indésirable n'est à redouter pour ces animaux.
- (3) La N-méthylpyrrolidone, un excipient présent dans le médicament vétérinaire, s'est révélée être tératogène chez des animaux de laboratoire après une exposition répétée à des doses élevées.
- (4) Compte tenu de l'effet reprotoxique et tératogène de l'acétonide de triamcinolone sur l'animal de laboratoire et de l'absence de données sur les espèces de destination, l'utilisation de ce médicament est contre-indiquée en cas de gravidité et de lactation.
- (5) L'un des excipients présents dans ce produit, le N-méthylpyrrolidone, est connu pour provoquer des malformations fœtales conduisant à des malformations congénitales chez les animaux de laboratoire.
- (6) Du fait d'une faible absorption cutanée, l'emploi pendant la gestation et la lactation même en l'absence d'études ne pose pas de problème.

Tableau 55 - Spécialités contenant de la deltaméthrine et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Deltaméthrine)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
CANISHIELD® COLLIER					
CLEXON® COLLIER (1)					
DELTATIC® COLLIER (1)					
FLYBAN® COLLIER (1)					
MERLIN® COLLIER					
PREVENDOG® COLLIER (1)					
SCALIBOR® COLLIER (1)					

- (1) Les études chez les animaux de laboratoire (rat, lapin) n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de la deltaméthrine. L'innocuité de la spécialité chez la chienne pendant la gestation n'a pas été montrée. L'utilisation de cette spécialité chez la femelle gestante est déconseillée. Le collier peut être porté par les chiennes en période de lactation.

Tableau 56 - Spécialités contenant de la fluméthrine et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Fluméthrine)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
SERESTO® COLLIER (1)	Imidaclopride				

- (1) Des études conduites en laboratoire soit avec la fluméthrine soit avec l'imidaclopride chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'effets sur la fertilité ou la reproduction ni d'effets tératogènes ou fœtotoxiques. Toutefois, l'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie chez l'espèce cible durant la gestation et la lactation et en l'absence de données disponibles, l'utilisation du produit n'est donc pas recommandée chez des chiennes en gestation ou allaitantes.

Tableau 57 - Spécialités contenant de la tetraméthrine et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Tetraméthrine)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
TETRAMETHRINE AEROSOL FRANCODEX®	Pipéronyl butoxyde				
TETRAMETHRINE AEROSOL VETOCANIS®	Pipéronyl butoxyde				
BOBMARTIN CLEAR AEROSOL®	Pipéronyl butoxyde				
POUDRE TETRAMETHRINE TMT®					
POUDRE TETRAMETHRINE APE®					
POUDRE TETRAMETHRINE BEAPHAR®					
POUDRE TETRAMETHRINE ECTOSOIN®					
POUDRE TETRAMETHRINE NYSSKA®					
POUDRE TETRAMETHRINE VETOTONIC®					
POUDRE TETRAMETHRINE FRANCODEX®					
POUDRE TETRAMETHRINE SETRIX®					
SAINT BERNAD POURDRE ANTIPARASITAIRE A LA TETRAMETHRINE®					
SHAMPOOING APE®					
SHAMPOOING BCN®					
SHAMPOOING BEAPHAR®					
SHAMPOOING ECTOSOIN®					
SHAMPOOING THEKAN®					
SHAMPOOING FRANCODEX®					
SHAMPOOING SAINT BERNARD®					
SHAMPOOING VETOBIOITIC®					
SHAMPOOING VETOTONIC®					

Tableau 58 - Spécialités contenant de l'indoxacarbe et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Indoxacarbe)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
ACTIVYL® SPOT ON		(1)			
ACTIVYL TICK PLUS® SPOT ON	Perméthrine				

(1) Diminution de la taille des portées et augmentation des interruptions précoces de grossesse chez le chat mais rien à signaler chez le rat.

(2) Une étude de toxicité menée chez le chien à trois fois la dose thérapeutique recommandée a révélé une réduction significative du ratio de petits vivants mais aucune étude n'a été menée chez le chien à la dose thérapeutique.

Tableau 59 - Spécialités contenant l'amitraze et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Amitraze)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
ECTODEX®				Déconseillé en l'absence de données	

Tableau 60 - Spécialités contenant du spinosad et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Spinosad)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
COMFORTIS® CP					(1)

(1) Chez les chiens, le spinosad est excrété dans le colostrum et le lait des chiennes en lactation et la sécurité d'emploi pour les chiots allaités n'a pas été établie, le produit ne doit donc être utilisé que selon l'évaluation du rapport bénéfice/risque par le vétérinaire responsable.

Tableau 61 - Spécialités contenant de l'imidaclopride et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Imidaclopride)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
ADVANTIX® SPOT-ON	Perméthrine			(1)	(1)
ADVOCATE® SPOT-ON (2)	Moxidectine				
ATTAXXA® SPOT-ON	Perméthrine				
EXIDOT® SPOT-ON (1)				(1)	(1)
MOXICLEAR® SPOT-ON	Moxidectine				
PERMETRIX BIOCANINA® SPOT-ON	Perméthrine				
PRINOCATE® SPOT-ON	Moxidectine				
SERESTO® COLLIER (2)	Fluméthrine				

(1) Les études menées avec l'imidaclopride sur des rates et des lapines n'ont pas mis en évidence d'effet primaire fœtotoxique, tératogène ou reprotoxique. Peu d'études sur les chiennes gestantes ou allaitantes et leur portée sont disponibles. Les preuves réunies jusqu'à présent semblent montrer qu'aucun effet indésirable n'est à redouter pour ces animaux.

(2) En l'absence de donnée dans l'espèce cible, l'utilisation pendant la gestation, la lactation n'est pas recommandée. Pour l'ADVOCATE®, l'utilisation chez les animaux reproducteurs est également déconseillée.

Tableau 62 - Spécialités contenant du nitenpyrame et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Nitenpyrame)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
CAPSTAR® CP					

Tableau 63 - Spécialités contenant de la sélamectine et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Sélamectine)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
CHANHOLD® SPOT-ON					
EVICTO® SPOT-ON					
SELAMES® SPOT-ON					
SELEHOLD® SPOT-ON					
STRONGHOLD® SPOT-ON					

Tableau 64 - Spécialités contenant de la milbémycine oxime et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Milbémycine oxime)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
ALPRAMIL® COMPRIMES	Praziquantel				
AMCOFEN® COMPRIMES	Praziquantel				
CREDELIO PLUS® COMPRIMES	Lotilaner				
INTERCEPTOR® COMPRIMES					
MEKTIX® COMPRIMES	Praziquantel				
MILBACTOR® COMPRIMES	Praziquantel				
MILBEMAX® COMPRIMES	Praziquantel				
MILBEMAXTAB® COMPRIMES	Praziquantel				
MILBETEL® COMPRIMES	Praziquantel				
MILBETRIN® COMPRIMES	Praziquantel				
MILPRAZ® COMPRIMES	Praziquantel				
MILPRAZIKAN® COMPRIMES	Praziquantel				
MILPRAZIN® COMPRIMES	Praziquantel				
MILPRAZON® COMPRIMES	Praziquantel				
MILPRO® COMPRIMES	Praziquantel				
MILQUANTEL® COMPRIMES	Praziquantel				
NEXGARD SPECTRA® COMPRIMES	Afoxolaner				

Tableau 65 - Spécialités contenant de la moxidectine et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Moxidectine)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
ADVOCATE® SPOT-ON (1)	Imidaclopride				
AFILARIA® INJECTABLE					
GUARDIAN® INJECTABLE					
MOXICLEAR® SPOT-ON	Imidaclopride				
PRINOCATE® SPOT-ON	Imidaclopride				
SIMPARICA TRIO® COMPRIMES (2)	Pyrantel, sarolaner				

(1) La sécurité du médicament vétérinaire n'a pas été établie pendant la gestation et la lactation chez les espèces cibles. Par conséquent, l'utilisation du produit n'est pas recommandée chez les animaux destinés à la reproduction ou pendant la gestation et la lactation.

(2) La sécurité du médicament vétérinaire n'a pas été établie pendant la grossesse et l'allaitement ou chez les chiens destinés à la reproduction. L'utilisation chez ces animaux n'est pas recommandée.

Tableau 66 - Spécialités contenant du S-méthoprène et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (S-méthoprène)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
COMBISPOT® SPOT ON	Fipronil				
DUOFLECT® SPOT ON	Fipronil				
FIPRONIL (S)-METHOPRENE CEVA SOLUTION® SPOT-ON	Fipronil				
FIPROTEC COMBO® SPOT-ON	Fipronil				
FRONTLINE COMBO PACK CONSULT® SPOT-ON	Fipronil				
FRONTLINE COMBO® SPOT-ON	Fipronil				
FYPERIX COMBO® SPOT-ON	Fipronil				
PESTIGON COMBO® SPOT-ON	Fipronil				

Tableau 67 - Spécialités contenant du pyriproxyfène et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Pyriproxyfène)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
CYCLIO 2%® SPOT ON					
DUOWIN CONTACT® APPLICATION CUTANEE	Perméthrine			(1)	(1)
DUOWIN® SPRAY (2)	Perméthrine				
EFFIPRO DUO® SPOT ON	Fipronil				
FIPROCARE MULTI® SPOT ON	Fipronil				
FIPROKIL DUO® SPOT ON	Fipronil				
FIPROVET DUO® SPOT ON	Fipronil				
PYRIPROXYFENE® MELANGE MEDICAMENTEUX				(3)	(3)
SOLUTION POUR SPOT ON au FIPRONIL et PYRIPROXYFENE® SPOT ON	Fipronil				
VECTRA 3D® SPOT ON	Dinotéfurane, perméthrine			(4)	
VETOCANIS ACTION DUO® SPOT ON	Fipronil				

(1) L'utilisation est déconseillée en l'absence de donnée dans l'espèce cible.

(2) L'absorption de la perméthrine au travers de la peau et des muqueuses étant faible, l'utilisation de la spécialité pendant la gestation et l'allaitement ne pose pas de problème particulier.

(3) L'innocuité du produit chez les chiennes en gestation et al.laitantes a été montrée à 3 fois la dose minimale recommandée. L'utilisation de l'aliment médicamenteux chez les femelles en gestation et al.laitantes est donc possible.

(4) La N-méthylpyrrolidone, excipient du médicament vétérinaire, s'est révélée tératogène chez les animaux de laboratoire.

Tableau 68 - Spécialités contenant de le lufénuron et informations des RCP concernant la reproduction canine

Spécialités (Lufénuron)	Molécules en association	Fertilité femelle	Fertilité mâle	Gestation	Lactation
PROGRAM G® COMPRIMES					
PROGRAM M® COMPRIMES					
PROGRAM P® COMPRIMES					

Liste des références bibliographiques

- ABBITT B., BERNDTSON W.E., SEIDEL G.E. (1984) Effect of dihydrostreptomycin or oxytetracycline on reproductive capacity of bulls. *Am. J. Vet. Res.* 45(11), 2243-2246
- ABD-ALLAH E.R., ABD EL-RAHMAN H.A. (2021) Influence of doxycycline administration on rat embryonic development during organogenesis. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 35(1), e22613
- ABDEL-MALAK G., EL-SHELTAWI M.A., HASSAN H.M., METTIAS K.N. (1999) Untoward effects of oxytetracycline on reproductive capacity of barki rams. *Assiut Vet. Med. J.* 40.2(80), 333-344
- ABOU-DONIA M.B., GOLDSTEIN L.B., BULLMAN S., et al. (2008) Imidacloprid Induces Neurobehavioral Deficits and Increases Expression of Glial Fibrillary Acidic Protein in the Motor Cortex and Hippocampus in Offspring Rats Following in Utero Exposure. *J. Toxicol. Environ. Health A* 71(2), 119-130
- ABRAMS L.S., WEINTRAUB H.S. (1983) Disposition of radioactivity following intravaginal administration of 3H-miconazole nitrate. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 147(8), 970-971
- ADIBI J.J., LEE M.K., NAIMI A.I., et al. (2015) Human Chorionic Gonadotropin Partially Mediates Phthalate Association With Male and Female Anogenital Distance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100(9), E1216-1224
- ADIBI J.J., LAYDEN A.J., YIN Q., et al. (2020) A toolkit for the application of placental-fetal molecular biomarkers in epidemiologic studies of the fetal origins of chronic disease. *Curr. Epidemiol. Rep.* 8(1), 20-31
- ADIBI J.J., LAYDEN A.J., BIRRU R.L., et al. (2021) First trimester mechanisms of gestational sac placental and foetal teratogenicity: a framework for birth cohort studies. *Hum. Reprod. Update* 27(4), 747-770
- AHMAD K., FOOTE R.H., KAPROTH M. (1987) Antibiotics for Bull Semen Frozen in Milk and Egg Yolk Extenders. *J. Dairy Sci.* 70(11), 2439-2443
- AKHTER S., ANSARI M., ANDRABI S.M., QAYYUM M. (2007) Effect of antibiotics in extender on fertility of liquid buffalo bull semen. *Pak. Vet. J.* 27(1), 13-16
- AKHTER S., ANSARI M., ANDRABI S., ULLAH N., QAYYUM M. (2008) Effect of Antibiotics in Extender on Bacterial and Spermatozoal Quality of Cooled Buffalo (*Bubalus bubalis*) Bull Semen. *Reprod. Domest. Anim.* 43(3), 272-278
- AKSU E.H., KANDEMIR F.M., KÜÇÜKLER S., MAHAMADU A. (2018) Improvement in colistin-induced reproductive damage, apoptosis, and autophagy in testes via reducing oxidative stress by chrysin. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 32(11), e22201
- AKSU E.H., KANDEMIR F.M., KÜÇÜKLER S. (2021) The effects of hesperidin on colistin-induced reproductive damage, autophagy, and apoptosis by reducing oxidative stress. *Andrologia* 53(2), 1-8
- ALAVI-SHOUSHTARI S.M., AHMADI M., SHAHVARPOUR S., KOLAHIAN S. (2007) Effects of tiamulin, neomycin, tetracycline, fluorophenicol, penicillin G, Linco-Spectin, erythromycin and oxytetracycline on controlling bacterial contaminations of the river buffalo (*Bubalus bubalis*) semen. *Pak. J. Biol. Sci.* 10(18), 3200-3204
- ALEXOPOULOS C., FTHENAKIS G., BURRIEL A., et al. (2003) The Effects of the Periodical Use of In-feed Chlortetracycline on the Reproductive Performance of Gilts and Sows of a Commercial

- Pig Farm with a History of Clinical and Subclinical Viral and Bacterial Infections. *Reprod. Domest. Anim.* 38(3), 187-192
- ALI P.M., FARZANEH R. (2014) The Effect of Vitamin C as Antioxidant on the Toxic Effects Due to Deltamethrin Pesticide on Morphometric and Histopathological Parameters of ovary in the Rats. *Biosci. Biotechnol. Res. Asia* 11(2), 959-964
- AL-MUSAWY A.A.H., AL-MYAHY A. A.J., AL-SNAFI A.E. (2011) Embryotoxicity of fluoroquinolones in rats. *Univ. Thi-Qar J. Med.* 5(3), 77-86
- AL-NAZAWI M.H. (2008) Effects of enrofloxacin and marbofloxacin administration on some fertility parameters of male chicken. *J. Taibah Univ. Sci.* 1, 1-4
- AL-THANI R.K., AL-THANI A.S., ELBETIEHA A., DARMANI H. (2003) Assessment of reproductive and fertility effects of amitraz pesticide in male mice. *Toxicol. Lett.* 138(3), 253-260
- AMANN R.P. (1982) Use of animal models for detecting specific alterations in reproduction. *Fundam. Appl. Toxicol.* 2(1), 13-26
- AMARAL V.C. de S., NUNES JUNIOR G.P. (2008) Ketoconazole- and fluconazole-induced embryotoxicity and skeletal anomalies in wistar rats: a comparative study. *Braz. Arch. Biol. Technol.* 51, 1153-1161
- ANDRADE A.J.M., ARAÚJO S., SANTANA G.M., OHI M., DALSENTER P.R. (2002a) Screening for in Vivo (Anti)estrogenic and (Anti)androgenic Activities of Technical and Formulated Deltamethrin. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 35(3), 379-382
- ANDRADE A.J.M., ARAÚJO S., SANTANA G.M., OHI M., DALSENTER P.R. (2002b) Reproductive Effects of Deltamethrin on Male Offspring of Rats Exposed during Pregnancy and Lactation. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 36(3), 310-317
- ANKLEY G.T., TIETGE J.E., DEFOE D.L., et al. (1998) Effects of ultraviolet light and methoprene on survival and development of *Rana pipiens*. *Environ. Toxicol. Chem.* 17(12), 2530-2542
- ANSES (2021) Index des RCP. In Index des médicaments vétérinaires autorisés en France. [<http://www.ircp.anmv.anses.fr/>] (consulté le 03/02/2021).
- ANYOGU D.C., SHOYINKA V.S., IHEDIOHA J.I. (2017) Effects of Prolonged Treatment With Cotrimoxazole on the Thyroid Gland, Liver, and Epididymal Sperm Reserve in Dogs. *Clin. Med. Insights Pathol.* 10, 1179555717742881
- ARAL F., KARAÇAL F., BABA F. (2008) The effect of enrofloxacin on sperm quality in male mice. *Res. Vet. Sci.* 84(1), 95-99
- ARMSTRONG L.E., DRISCOLL M.V., MORE V.R., et al. (2013) Effects of Developmental Deltamethrin Exposure on White Adipose Tissue Gene Expression. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 27(2), 165-171
- ARSHAD M., ASMATULLAH, ARA C., ANDLEEB S., AHMAD N. (2018) Teratogenesis induced by Trimethoprim Sulfamethoxazole in mice. *Pak. J. Zool.* 50(5), 1967-1970
- ASHBURN L.L., DAFT F.S., ENDICOTT K.M., SEBRELL W.H. (1942) Lesions in Rats Given Sulfaguanidine in Purified Diets. *Public Health Rep.* 1896-1970 57(50), 1883-1891
- ASHTARINEZHAD A., PANAHYAB A., MOHAMADZADEH ASL B., VATANPOUR H., SHIRAZI F.H. (2014) FTIR determination of miconazole effects on mice fetus brain tissue. *Iran. J. Pharm. Sci.* 10(2), 79-84

- ASHTARINEZHAD A., PANAHYAB A., MOHAMADZADEHASL B., SHIRAZI F.H. (2017) Characterization of Miconazole Effects on Mice Fetus Liver Tissue Using FTIR-MSP. *Iran. J. Pharm. Res.* 16(2), 677-684
- AUSTRALIAN PESTICIDES & VETERINARY MEDICINES AUTHORITY (2007) Final Review Report and Regulatory Decision - Review of Dimetridazole. [<https://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/15036-dimetridazole-final-report.pdf>] (consulté le 06/09/2022).
- AUSTRALIAN PESTICIDES, VETERINARY MEDICINES AUTHORITY (2011) Safety of Fipronil in Dogs and Cats: a review of literature. [https://johnsonvet.com/wp-content/uploads/2019/05/15191-fipronil-prf-vol2-animal-safety-literature_0.pdf] (consulté le 12/06/2022).
- AZIZ M.H., AGRAWAL A.K., ADHAMI V.M., et al. (2001) Neurodevelopmental consequences of gestational exposure (GD14–GD20) to low dose deltamethrin in rats. *Neurosci. Lett.* 300(3), 161-165
- BABA AHMADY E., KHOSRAVI A. (2011) Toxicology of baytril (enrofloxacin). *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* 5(18), 2042-2045
- BACK D.G., PICKETT B.W., VOSS J.L., SEIDEL G.E. Jr. (1975) Effect of Antibacterial Agents on the Motility of Stallion Spermatozoa at Various Storage Times, Temperatures and Dilution Ratios¹, 2. *J. Anim. Sci.* 41(1), 137-143
- BAE J.-W., KWON W.-S. (2020) Investigating the effects of fipronil on male fertility: Insight into the mechanism of capacitation. *Reprod. Toxicol.* 94, 1-7
- BAGDON R.E., RANDALL L.O., LEFF W.A. (1959) Pharmacological Studies with Sulfadimethoxine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 82(1), 3-9
- BAL R., NAZIROĞLU M., TÜRK G., et al. (2012) Insecticide imidacloprid induces morphological and DNA damage through oxidative toxicity on the reproductive organs of developing male rats. *Cell Biochem. Funct.* 30(6), 492-499
- BALLOUN S.L., MILLER D.L., ARENDS L.G., SPEERS G.M. (1969) Effects of Dimetridazole and Antibiotics on Growth and Reproduction in Turkeys¹. *Poult. Sci.* 48(1), 171-176
- BARRETTO M.L. do M., FERREIRA A. de D., PASCOAL I.C., et al. (2017) Amitraz: pharmacological and toxicological aspects in animals. *Med. Veterinária UFRPE* 11(3), 185-191
- BARTH A.D., WOOD M.R. (1998) The effect of streptomycin, oxytetracycline, tilmicosin and phenylbutazone on spermatogenesis in bulls. *Can. Vet. J.* 39(2), 103-106
- BASAL W.T., OMAR A.R., MAHMOUD A.A. (2021) Exposure to Lufenuron During the Third Gestational Period Induces Genotoxicity and Oxidative Stress Effects in Pregnant Albino Rats and Their Fetuses. *Egypt. Acad. J. Biol. Sci. B Zool.* 13(2), 121-134
- BASKIN C.G., LAW S., WENGER N.K. (1980) Sulfadiazine Rheumatic Fever Prophylaxis during Pregnancy: Does It Increase the Risk of Kernicterus in the Newborn? *Cardiology* 65(4), 222-225
- BAUDIFFIER D., HINFRAY N., VOSGES M., et al. (2012) A critical role of follicle-stimulating hormone (Fsh) in mediating the effect of clotrimazole on testicular steroidogenesis in adult zebrafish. *Toxicology* 298(1), 30-39
- BAUDIFFIER D., HINFRAY N., RAVAUD C., et al. (2013) Effect of in vivo chronic exposure to clotrimazole on zebrafish testis function. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 20(5), 2747-2760

- BEDFORD-GUAUS S., MCDONNELL S. (1999) Measurements of reproductive function in stallions treated with trimethoprim-sulfamethoxazole and pyrimethamine. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 215, 1317-9
- BEERMANN F., HANSMANN I. (1986) Follicular maturation, luteinization and first meiotic division in oocytes after inhibiting mitochondrial function in mice with chloramphenicol. *Mutat. Res. Mol. Mech. Mutagen.* 160(1), 47-54
- BEN SLIMA A., CHTOUROU Y., BARKALLAH M., et al. (2017) Endocrine disrupting potential and reproductive dysfunction in male mice exposed to deltamethrin. *Hum. Exp. Toxicol.* 36(3), 218-226
- BENCIC D.C., VILLENEUVE D.L., BIALES A.D., et al. (2013) Effects of the insecticide fipronil on reproductive endocrinology in the fathead minnow. *Environ. Toxicol. Chem.* 32(8), 1828-1834
- BEREPUBO N.A. (1993) Influence of Orabolin: Ampicillin on Growth Rate and Oestrous Behaviour of Female Rabbits in the Humid Tropics. *J. Appl. Anim. Res.* 3(1), 39-45
- BERKOVITCH M., DIAV-CITRIN O., GREENBERG R., et al. (2004) First-trimester exposure to amoxicillin/clavulanic acid: a prospective, controlled study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 58(3), 298-302
- BERNDTSON W.E., FOOTE R.H. (1976) Survival and Fertility of Antibiotic-Treated Bovine Spermatozoa. *J. Dairy Sci.* 59(12), 2130-2133
- BERTOLINI A., POGGIOLI R. (1981) Chloramphenicol Administration During Brain Development: Impairment of Avoidance Learning in Adulthood. *Science* 213(4504), 238-239
- BING Z., ZHENJUN X., JIANJIAO L., et al. (2010) Effects of clindamycin on sperm function in mice. *Anim. Husb. Feed Sci.* 2(10/12), 31-35
- BISCONTI M., LEROY B., GALLAGHER M.T., et al. (2022) The ribosome inhibitor chloramphenicol induces motility deficits in human spermatozoa: A proteomic approach identifies potentially involved proteins. *Front. Cell Dev. Biol.* 10, 1-18
- BLACKWELL T.E., WERDIN R.E., EISENMENGER M.C., FITZSIMMONS M.A. (1989) Goitrogenic effects in offspring of swine fed sulfadimethoxine and ormetoprim in late gestation. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 194(4), 519-523
- BLANCHARD P., RUDHARDT M., FABRE J. (1975) Behaviour of Doxycycline in the Tissues. *Chemotherapy* 21(Suppl. 1), 8-18
- BLATTNER J.R., MURRAY F.J. (2012) Deltamethrin Has Not Been Clearly Shown to Cause Reproductive Toxicity. *EFSA J.* 921, 24-34
- BLECHER T.E., EDGAR W.M., MELVILLE H.A., PEEL K.R. (1966) Transplacental passage of ampicillin. *Br. Med. J.* 1(5480), 137-139
- BOLLERT J.A., GRAY J.E., HIGHSTRETE J.D., et al. (1974) Teratogenicity and neonatal toxicity of clindamycin 2-phosphate in laboratory animals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 27(2), 322-329
- BONE W., YEUNG C.H., SKUPIN R., et al. (1998) Toxicity of ornidazole and its analogues to rat spermatozoa as reflected in motility parameters. *Int. J. Androl.* 20(6), 347-355
- BORKHARDT A., WILDA M., FUCHS U., et al. (2003) Congenital leukaemia after heavy abuse of permethrin during pregnancy. *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.* 88(5), F436-F437
- BOUCHICHA A.E.B., KALEM A., MIMOUNE N., et al. (2022) Study of antibiotics and symbiotic effects on sperm quality using the CASA system. *Vet. Stanica* 53(4), 377-388

BP STANDARD (2019) Product Monograph amoxicillin capsules. PRODUCT MONOGRAPH. Boucherville, Jamp Pharma Corporation

BRAXATORISOVA E. (1995) The Assessment of Teratogenic Potential of Sulfadiazine. *Toxicol. Lett.* 78(S1)

BRESLIN W.J., MARTY M.S., VEDULA U., et al. (2000) Developmental toxicity of Spinosad administered by gavage to CD® rats and New Zealand White rabbits. *Food Chem. Toxicol.* 38(12), 1103-1112

BRIGGS G.G., FREEMAN R.K. (2015) *Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk*, 10th ed. Philadelphia, Wolters Kluwer Health, pp 1600

BROWN D.B., TIRADO E.E. (2005) Doxycycline Exposure: Effects on Human Sperm Activation. *Fertil. Steril.* 84, S206

BRYŁA M., TRZCIŃSKA M. (2015) Quality and fertilizing capacity of boar spermatozoa during liquid storage in extender supplemented with different antibiotics. *Anim. Reprod. Sci.* 163, 157-163

BUTTAR H. S. (1989) Pregnancy outcome in ketoconazole-treated rats and mice. *Teratology* 39, 444

CANFORA E.E., MEECH R.C.R., VENEMA K., BLAAK E.E. (2019) Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nat. Rev. Endocrinol.* 15(5), 261-273

CARO-PATÓN T., CARVAJAL A., MARTÍN DE DIEGO I., et al. (1997) Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 44(2), 179-182

CARTER T.C., DRUSCHEL C.M., ROMITTI P.A., et al. (2010) Antifungal Drugs and the Risk of Selected Birth Defects. *Obstet. Anesth. Dig.* 30(4), 225-226

CARVAJAL A., SÁNCHEZ A., HURTARTE G. (1995) Metronidazole during pregnancy. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 48(3), 323-324

CESTER C.C., LAURENTIE M.P., GARCIA-VILLAR R., TOUTAIN P.L. (1990) Spiramycin concentrations in plasma and genital-tract secretions after intravenous administration in the ewe*. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 13(1), 7-14

CHACKO M., BHIDE S.V. (1986) Carcinogenicity, perinatal carcinogenicity and teratogenicity of low dose metronidazole (MNZ) in Swiss mice. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 112(2), 135-140

CHAKŮROV R., KREMENSKI M., DILOV P. (1987) Embryotoxic and teratogenic effects of Pharmachim's lincomycin hydrochloride. *Vet.-Meditsinski Nauki* 24(8), 64-68

CHARLES D. (1954) Placental transmission of antibiotics. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Emp.* 61(6), 750-757

CHEN X., ZENG L., YIN X., et al. (2020) Two-generation reproductive toxicity of lufenuron in SD rats. *China Occup. Med.* 6, 402-409

CHOI M.J., KIM S.C., KIM A.N., KWON H.B., AHN R.S. (2007) Effect of endocrine disruptors on the oocyte maturation and ovulation in amphibians, *Rana dybowskii*. *Integr. Biosci.* 11(1), 1-8

CHOUDHARY G., SINGH S. (2017) Long term exposure with indoxacarb in WLH cockerels produces reproductive toxicity and its amelioration by rhizome powder of Shati (*Hedychium spicatum*). *Toxicol. Int.* 24(Issue 3), 260-275

- CLAUSSEN U., BREUER H.-W. (1975) The teratogenic effects in rabbits of doxycycline, dissolved in polyvinylpyrrolidone, injected into the yolk sac. *Teratology* 12(3), 297-301
- CONNER G.H., GUPTA B.N. (1973) Bone marrow, blood and assay levels following medication of cats with chloramphenicol ophthalmic ointment. *Vet. Med. Small Anim. Clin.* 68(8), 895-896
- COOPER T.G., YEUNG C.-H., SKUPIN R., HAUFE G. (1997) Antifertility Potential of Ornidazole Analogues in Rats. *J. Androl.* 18(4), 431-438
- COOPER R.L., GOLDMAN J.M., STOKER T.E. (1999) Neuroendocrine and reproductive effects of contemporary-use pesticides. *Toxicol. Ind. Health* 15(1-2), 26-36
- CORNELIUS C.E. (1980) Liver function. In *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, Eds Bartley J.C., Brobst D.F., Cardinet III G.H., 3rd edition., New York, Academic Press, pp 201-257
- COURTNEY K.D., VALERIO D.A. (1968) Teratology in the *Macaca mulatta*. *Teratology* 1(2), 163-172
- CROSS R., LING C., DAY N.P.J., MCGREADY R., PARIS D.H. (2016) Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood – time to rebuild its reputation? *Expert Opin. Drug Saf.* 15(3), 367-382
- CROWE H.M., WESSELINK A.K., WISE L.A., et al. (2021) Antibiotics and fecundability among female pregnancy planners: a prospective cohort study. *Hum. Reprod.* 36(10), 2761-2768
- CUMMINGS A.M., HEDGE J.L., LASKEY J. (1997) Ketoconazole Impairs Early Pregnancy and the Decidual Cell Response via Alterations in Ovarian Function. *Toxicol. Sci.* 40(2), 238-246
- CZEIZEL A.E. (1990) A case-control analysis of the teratogenic effects of co-trimoxazole. *Reprod. Toxicol.* 4(4), 305-313
- CZEIZEL A. E., ROCKENBAUER M., SØRENSEN H. t., OLSEN J. (1999) A Population-based Case-Control Teratological Study of Three Parenteral Penicillins G. *Congenit. Anom.* 39(3), 117-126
- CZEIZEL A. E., ROCKENBAUER M., OLSEN J., SORENSEN H.T. (1999) A teratological study of aminoglycoside antibiotic treatment during pregnancy. *Scand J Infect Dis* 32, 309-313
- CZEIZEL A.E., TÓTH M., ROCKENBAUER M. (1999) No Teratogenic Effect after Clotrimazole Therapy during Pregnancy. *Epidemiology* 10(4), 437-440
- CZEIZEL A. E., ROCKENBAUER M., SØRENSEN H.T., OLSEN J. (2000) A population-based case-control teratologic study of oral chloramphenicol treatment during pregnancy. *Eur. J. Epidemiol.* 16(4), 323-327
- CZEIZEL A.E., ROCKENBAUER M., SØRENSEN H.T., JØRN O. (2000) A Teratological Study of Lincosamides. *Scand. J. Infect. Dis.* 32(5), 579-580
- CZEIZEL A.E., ROCKENBAUER M., SØRENSEN H.T., OLSEN J. (2001a) A population-based case-control teratologic study of ampicillin treatment during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 185(1), 140-147
- CZEIZEL A. E., ROCKENBAUER M., SØRENSEN H.T., OLSEN J. (2001) Augmentin treatment during pregnancy and the prevalence of congenital abnormalities: a population-based case-control teratologic study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 97(2), 188-192

- CZEIZEL A.E., ROCKENBAUER M., SØRENSEN H.T., OLSEN J. (2001b) The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study. *Reprod. Toxicol.* 15(6), 637-646
- CZEIZEL A.E., KAZY Z., PUHÓ E. (2003) A Population-based Case-control Teratological Study of Oral Nystatin Treatment During Pregnancy. *Scand. J. Infect. Dis.* 35(11-12), 830-835
- CZEIZEL A.E., PUHÓ E., T. SØRENSEN H., OLSEN J. (2004a) Possible association between different congenital abnormalities and use of different sulfonamides during pregnancy. *Congenit. Anom.* 44(2), 79-86
- CZEIZEL A.E., MÉTNEKI J., KAZY Z., PUHO E. (2004b) A population-based case-control study of oral griseofulvin treatment during pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 83(9), 827-831
- CZEIZEL A.E., KAZY Z., PUHÓ E. (2004c) Population-based case-control teratologic study of topical miconazole. *Congenit. Anom.* 44(1), 41-45
- CZEIZEL A.E., ROCKENBAUER M., OLSEN J., SØRENSEN H.T. (2009) A case-control teratological study of spiramycin, roxithromycin, oleandomycin and josamycin. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*
- CZEIZEL A.E., ROCKENBAUER M. (1997) Teratogenic study of doxycycline. *Obstet. Gynecol.* 89(4), 524-528
- CZEIZEL A.E., ROCKENBAUER M. (2000) A population-based case-control teratologic study of oral oxytetracycline treatment during pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 88(1), 27-33
- DANIEL S., DORON M., FISHMAN B., et al. (2019) The safety of amoxicillin and clavulanic acid use during the first trimester of pregnancy. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 85(12), 2856-2863
- DANIELS W.H., MORROW D.A., PICKETT B.W., BALL L. (1976) Effects of intrauterine infusion of gentamicin sulfate on bovine fertility. *Theriogenology* 6(1), 61-68
- DAVOOD S., MOHSEN A., ALI AWSAT M. (2007) Effect of metronidazole on spermatogenesis, plasma gonadotrophins and testosterone in male rats. *Iran. J. Pharm. Res.* 6(4), 279-283
- DE BARROS A.L., ROSA J.L., CAVARIANI M.M., et al. (2016) In utero and lactational exposure to fipronil in female rats: Pregnancy outcomes and sexual development. *J. Toxicol. Environ. Health A* 79(6), 266-273
- DECEW M.G. (1972) Antibiotic Toxicity, Efficacy, and Teratogenicity in Adult Spring Chinook Salmon (*Oncorhynchus tshawytscha*). *J. Fish. Res. Board Can.* 29(11), 1513-1517
- DEL PINO J., MOYANO-CIRES P.V., ANADON M.J., et al. (2015) Molecular Mechanisms of Amitraz Mammalian Toxicity: A Comprehensive Review of Existing Data. *Chem. Res. Toxicol.* 28(6), 1073-1094
- DE OLIVEIRA J., CHADILI E., TURIÉS C., et al. (2020) A comparison of behavior, reproductive parameters and response to pollutant between wild-type, transgenic and mutant zebrafish: could they all be considered the same "zebrafish"? *In 30. SETAC Europe annual meeting., Online meeting, 03/05/20-07/05/20, Dublin, SETAC, p 1*
- DIAB-CITRIN O., SHECHTMAN S., GOTTEINER T., et al. (2001) Pregnancy outcome after gestational exposure to metronidazole: A prospective controlled cohort study. *Teratology* 63(5), 186-192

- DIMATTINA M., MARONIAN N., ASHBY H., et al. (1988) Ketoconazole inhibits multiple steroidogenic enzymes involved in androgen biosynthesis in the human ovary. *Fertil. Steril.* 49(1), 62-65
- DOHLMAN T.M., JAHNKE M.M., WEST J.K., et al. (2016a) Effects of label-dose permethrin administration in yearling beef cattle: I. Reproductive function and embryo quality of superovulated heifers. *Theriogenology* 85(9), 1528-1533
- DOHLMAN T.M., PHILLIPS P.E., MADSON D.M., et al. (2016b) Effects of label-dose permethrin administration in yearling beef cattle: I. Bull reproductive function and testicular histopathology. *Theriogenology* 85(9), 1534-1539
- DOMOSŁAWSKA A., ZDUŃCZYK S. (2021) Reversible infertility in male dog following prolonged treatment of *Malassezia dermatitis* with ketoconazole. *Acta Vet. Scand.* 63(1), 50
- DROBNIS E.Z., NANGIA A.K. (2017) Antimicrobials and Male Reproduction. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1034, 131-161
- DRYDEN M.W., CANFIELD M.S., KALOSY K., et al. (2016) Evaluation of fluralaner and afoxolaner treatments to control flea populations, reduce pruritus and minimize dermatologic lesions in naturally infested dogs in private residences in west central Florida USA. *Parasit. Vectors* 9(1), 365
- DUIGNAN N.M., ANDREWS J., WILLIAMS J.D. (1973) Pharmacological Studies with Lincomycin in Late Pregnancy. *Br Med J* 3(5871), 75-78
- DZIEŃCIOŁ M., NIŻAŃSKI W., STAŃCZYK E., et al. (2013) The influence of antibiotic treatment of bitches in oestrus on their attractiveness to males during mating. *Pol. J. Vet. Sci.* 16(3), 509-516
- EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR) (2013) Scientific Opinion on the developmental neurotoxicity potential of acetamiprid and imidacloprid. *EFSA J.* 11(12), 3471
- EISA A.A., ABO-ELGHAR G.E., AMMAR I.M., et al. (2017) Embryotoxicity and teratogenicity of fipronil in rats (*Rattus norvegicus*). *Zagazig J. Agric. Res.* 44(5), 1851-1861
- EL BORAI N., HADAD S., KHALIFA H. (2019) Teratogenic effects of imidacloprid in rats: mechanistic role of oxidative stress. *Int. J. Pharmacol. Toxicol.* 7, 35
- EL SAWI .F. (1989) Andrological responses to prolonged administration of oxytetracycline and metronidazole with reference to the serum testosterone level in rats. *Alex. J. Vet. Sci.* 5(2), 387-397
- EL-KOMY A. a. A., ABD-EL-BAKY A., ABO-EL-EZZ (2018) A Study on The Teratogenic Effect of Spiramycin in Albino Rats. *Benha Vet. Med. J.* 35(2), 354-363
- ELLERBROCK R.E., CANISSO I.F., PODICO G., et al. (2019a) Diffusion of fluoroquinolones into equine fetal fluids did not induce fetal lesions after enrofloxacin treatment in early gestation. *Vet. J.* 253, 105376
- ELLERBROCK R.E., CANISSO I.F., ROADY P.J., et al. (2019b) Diffusion of enrofloxacin to pregnancy fluids and effects on fetal cartilage after intravenous administration to late pregnant mares. *Equine Vet. J.* 51(4), 544-551
- ELLERBROCK R.E., CANISSO I.F., ROADY P.J., et al. (2020) Administration of enrofloxacin during late pregnancy failed to induce lesions in the resulting newborn foals. *Equine Vet. J.* 52(1), 136-143
- ELLERBROCK R.E., CANISSO I.F., LARSEN R.J., et al. (2021) Fluoroquinolone exposure in utero did not affect articular cartilage of resulting foals. *Equine Vet. J.* 53(2), 385-396

ELLIOTT R.F., WHITEHILL A.R. (1957) Placental and Mammary Transfer of Ingested Chlorotetracycline in the Rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 94(1), 119-122

EL-NAHAS A.F., EL-ASHMAWY I.M. (2004) Reproductive and Cytogenetic Toxicity of Metronidazole in Male Mice. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 94(5), 226-231

ELZEINOVÁ F., PĚKNICOVÁ J., DĚD L., et al. (2013) Adverse effect of tetracycline and doxycycline on testicular tissue and sperm parameters in CD1 outbred mice. Exp. Toxicol. Pathol. 65(6), 911-917

EMA (2002) Scientific discussion (EPARS) - Stronghold. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/stronghold-epar-scientific-discussion_en.pdf] (consulté le 22/09/2022).

EMA (2006) Scientific discussion (EPARS) - PRAC-TIC. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/prac-tic-epar-scientific-discussion_en.pdf] (consulté le 12/06/2022).

EMA (2007) Public assessment report (EPARS) - Veraflox. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/veraflox-epar-public-assessment-report_en.pdf] (consulté le 05/10/2022).

EMA (2008a) Scientific discussion (EPARS) - Easotic. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/easotic-epar-scientific-discussion_en.pdf] (consulté le 03/04/2022).

EMA (2008b) Scientific discussion (EPARS) - Posatex. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/posatex-epar-scientific-discussion_en.pdf] (consulté le 05/10/2022).

EMA (2009) Scientific Discussion (EPARS) - Advocate. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/advocate-epar-scientific-discussion_en.pdf] (consulté le 22/09/2022).

EMA (2011a) Scientific discussion (EPARS) - Activyl. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/activyl-epar-scientific-discussion_en.pdf] (consulté le 23/09/2022).

EMA (2011b) Scientific discussion (EPARS) - Comfortis. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/comfortis-epar-scientific-discussion_en.pdf] (consulté le 01/07/2022).

EMA (2012) Public assessment report (EPARS) - Activyl Tick Plus. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/activyl-tick-plus-epar-public-assessment-report_en.pdf] (consulté le 23/09/2022).

EMA (2013a) Public assessment report (EPARS) - Nexgard. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nexgard-epar-public-assessment-report_en.pdf] (consulté le 22/09/2022).

EMA (2013b) Public assessment report (EPARS) - Bravecto. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bravecto-epar-public-assessment-report_en.pdf] (consulté le 22/09/2022).

EMA (2013c) Public assessment report (EPARS) - Vectra 3D.
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vectra-3d-epar-public-assessment-report_en.pdf] (consulté le 23/09/2022).

EMA (2014a) Public assessment report (EPARS) - Osumnia.
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/osurnia-epar-public-assessment-report_en.pdf] (consulté le 30/09/2022).

EMA (2014b) Public assessment report (EPARS) - Nexgard Spectra.
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nexgard-spectra-epar-public-assessment-report_en.pdf] (consulté le 22/09/2022).

EMA (2015a) Medicines. In European Medicines Agency.
[https://www.ema.europa.eu/en/medicines/ema_group_types/ema_medicine/search_api_aggregation_ema_active_substance_and_inn_common_name/gentamicin%20sulfate] (consulté le 25/04/2022).

EMA (2015b) Public assessment report (EPARS) - Simparica.
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/simparica-epar-public-assessment-report_en.pdf] (consulté le 04/06/2022).

EMA (2017a) Public assessment report (EPARS) - MiPet Easecto.
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mipet-easecto-epar-public-assessment-report_en.pdf] (consulté le 22/09/2022).

EMA (2017b) Public assessment report (EPARS) - Credelio.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/credelio-epar-public-assessment-report_en.pdf] (consulté le 22/09/2022).

EMA (2019a) Public assessment report (EPARS) - NEPTRA.
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/neptra-epar-public-assessment-report_en.pdf] (consulté le 30/09/2022).

EMA (2019b) Public assessment report (EPARS) - Frontpro.
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/afoxolaner-merial-epar-public-assessment-report_en.pdf] (consulté le 22/09/2022).

EMA (2019c) Public assessment report (EPARS) - Simparica Trio.
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/simparica-trio-epar-public-assessment-report_en.pdf] (consulté le 08/07/2022).

EMA (2019d) Public assessment report (EPARS) - Evicto.
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evicto-public-assessment-report_en.pdf] (consulté le 22/09/2022).

EMA (2019e) Public assessment report (EPARS) - Chanhold.
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/chanhold-epar-public-assessment-report_en.pdf] (consulté le 22/09/2022).

EMA (2021) Public assessment report (EPARS) - Credelio Plus. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/credelio-plus-epar-public-assessment-report_en.pdf] (consulté le 22/09/2022).

ENGLAND G.C.W. (1999) Effect of clavulanic acid-potentiated amoxicillin on semen quality in dogs. *Theriogenology* 52(7), 1117-1122

ERSHOFF B.H., MCWILLIAMS H.B. (1943) Reproduction on Purified Rations Containing Sulfaguanidine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 54(2), 227-228

EMA (2022) European database of suspected adverse drug reaction reports. [<https://www.adrreports.eu/vet/en/search.html#>] (consulté le 25/04/2022).

FAHMY M.A. (2001) Evaluation of the Genotoxicity of Spiramycine in Male Mice. *Cytologia (Tokyo)* 66(2), 205-214

FAKHRILDIN M., IBRAHIM D. (2012) Effect of penicillin on uterus in mice. *Iraqi J Embryos Infertil.* 2(4), 52-55

FAN Y., FENG Q., LAI K., et al. (2017) Toxic effects of indoxacarb enantiomers on the embryonic development and induction of apoptosis in zebrafish larvae (*Danio rerio*). *Environ. Toxicol.* 32(1), 7-16

FIELD D., MARTIN D., WITCHELL L. (1999) Ophthalmic chloramphenicol: A review of the literature. *Accid. Emerg. Nurs.* 7(1), 13-17

FISHER A.M., SMITH M.R. (1967) The prophylactic use of ampicillin and its trans-placental passage after amniotomy. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.* 74(6), 855-861

FOOTE R.H. (2002) Effects of metronidazole, ipronidazole, and dibromochloropropane on rabbit and human sperm motility and fertility. *Reprod. Toxicol.* 16(6), 749-755

FOOTE R.H., BRATTON R.W. (1950) Motility of Spermatozoa and Control of Bacteria in Bovine Semen Extenders Containing Sulfanilamide, Polymyxin and Aureomycin. *J. Dairy Sci.* 33(8), 539-543

FRENCH W., GAD A. (1977) The frequency of *Candida* infections in pregnancy and their treatment with clotrimazole. *Curr. Med. Res. Opin.* 4(9), 640-644

FRITZ H., HESS R. (1971) The effect of chloramphenicol on the prenatal development of rats, mice, and rabbits. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 19(4), 667-674

FURUKAWA S., HAYASHI S., USUDA K., et al. (2008) Histopathological Effect of Ketoconazole on Rat Placenta. *J. Vet. Med. Sci.* 70(11), 1179-1184

FURUKAWA S., KURODA Y., SUGIYAMA A. (2014) A Comparison of the Histological Structure of the Placenta in Experimental Animals. *J. Toxicol. Pathol.* 27(1), 11-18

GAD ALLA S., EL-BOLKINY Y., ATTIA W., RABIE H. (2007) Productive and reproductive performance of bauscat doe rabbits as affected by injection of some antimicrobial. *J. Product. Dev.* 12(2), 673-688

GAGO L.A., THOMAS O., YUREWICZ E., et al. (2004) The effects of doxycycline on semen parameters. *Fertil. Steril.* 82, S170

GAL M., ORLY J. (2014a) Ketoconazole Inhibits Ovulation as a Result of Arrest of Follicular Steroidogenesis in the Rat Ovary. *Clin. Med. Insights Reprod. Health* 8, 37-44

- GAL M., ORLY J. (2014b) Selective Inhibition of Steroidogenic Enzymes by Ketoconazole in Rat Ovary Cells. *Clin. Med. Insights Reprod. Health* 8, 15-22
- GARAYAR CANTERO M., GARABITO SOLOVERA E., AGUADO GARCÍA Á., et al. (2020) Use of permethrin in the treatment of rosacea fulminans during pregnancy: One case report. *Dermatol. Ther.* 33(3), e13436
- GAWADE L., DADARKAR S.S., HUSAIN R., GATNE M. (2013) A detailed study of developmental immunotoxicity of imidacloprid in Wistar rats. *Food Chem. Toxicol.* 51, 61-70
- GIKNIS M.L.A., DAMJANOV I. (1983) The transplacental effects of ethanol and metronidazole in swiss webster mice. *Toxicol. Lett.* 19(1), 37-42
- GILBERT T., LELIEVRE-PEGORIER M., MALIENOU R., et al. (1987) Effects of prenatal and postnatal exposure to gentamicin on renal differentiation in the rat. *Toxicology* 43(3), 301-313
- GILBERT T., LELIEVRE-PEGORIER M., MERLET-BENICHOU C. (1990) Immediate and long-term renal effects of fetal exposure to gentamicin. *Pediatr. Nephrol. Berl. Ger.* 4(4), 445-450
- GLORIA A., CONTRI A., WEGHER L., et al. (2014) The effects of antibiotic additions to extenders on fresh and frozen-thawed bull semen. *Anim. Reprod. Sci.* 150(1), 15-23
- GNARPE H., FRIBERG J. (1972) Mycoplasma and human reproductive failure: II. Concentrations of doxycycline in serum and seminal fluid and the effect on the growth of T-Mycoplasmas. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 114(7), 963-966
- GOLDSTEIN D.J., HARRIS H. (1979) Human placental alkaline phosphatase differs from that of other species. *Nature* 280(5723), 602-605
- GÓMEZ-MARTÍN Á., SÁNCHEZ A., AMORES J., et al. (2013) Effect of marbofloxacin on mycoplasma carrier state and sperm quality in goat bucks. *Small Rumin. Res.* 112(1), 186-190
- GRATZL R., SODECK G., PLATZER P., et al. (2002) Treatment of Toxoplasmosis in Pregnancy: Concentrations of Spiramycin and Neospiramycin in Maternal Serum and Amniotic Fluid. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 21(1), 12-16
- GRAY J.E., PURMALIS A., MULVIHILL W.J. (1966) Further toxicologic studies of lincomycin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 9(3), 445-454
- GRAY J.E., WEAVER R.N., BOLLERT J.A., FEENSTRA E.S. (1972) The oral toxicity of clindamycin in laboratory animals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 21(4), 516-531
- GROPPETTI D., PECILE A., BARBERO C., MARTINO P.A. (2012) Vaginal bacterial flora and cytology in proestrous bitches: Role on fertility. *Theriogenology* 77(8), 1549-1556
- GRUNDY S.A. (2006) Clinically relevant physiology of the neonate. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 36(3), 443-459, v
- GUILLOT J., ROJZNER K., FOURNIER C., et al. (2002) Evaluation of the efficacy of oral lufenuron combined with topical enilconazole for the management of dermatophytosis in catteries. *Vet. Rec.* 150(23), 714-718
- GUIXIANG Y., GUODONG D., MING Z., et al. (2000) Acute and subchronic toxicity of florfenicol on rats. *Chin. J. Vet. Sci.* 20(3), 275-278
- GUPTA R.C., ANADÓN A. (2018) Fipronil. *In Veterinary Toxicology*, 3rd edition. Hopkinsville, Academic Press, pp p 533-538

- GURU P., GAUTAM R.K., GOUTAM M.P. (2004) Synthesis, Spectral and Toxicological Studies of Complex Zn(II) with Sulfadiazine. *Chem Pap* 58(5), 341-347
- HAFEZ E.M., ISSA S.Y., MAZROUA M.K.A., et al. (2016) The Neonicotinoid Insecticide Imidacloprid: A Male Reproductive System Toxicity Inducer-Human and Experimental Study. *Toxicol. Open Access* 2(1), 1-8
- HAINES G.R., BROWN M.P., GRONWALL R.R., MERRITT K.A., BALTZLEY L.K. (2001) Pharmacokinetics of orbifloxacin and its concentration in body fluids and in endometrial tissues of mares. *Can. J. Vet. Res.* 65(3), 181-187
- HANLEY T.R. Jr., BRESLIN W.J., QUAST J.F., CARNEY E.W. (2002) Evaluation of Spinosad in a Two-Generation Dietary Reproduction Study Using Sprague-Dawley Rats. *Toxicol. Sci.* 67(1), 144-152
- HARAM K., DIGRANES A. (1978) Vulvovaginal Candidiasis in Pregnancy Treated with Clotrimazole. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 57(5), 453-455
- HASSAN N.H.A. (1997) Miconazole genotoxicity in mice. *J. Appl. Toxicol.* 17(5), 313-319
- HASSAN B., KHUDAIR A., ALKALBY J. (2015) Study the effects of treating experimental vaginal candidiasis with thyme, oregano oils and Nystatin on pituitary- Gonadal axis in female rabbits. *Bas J. Vet. Res.* 15(1), 300-320
- HASSAN H.F., MELIGI N.M. (2021) The Toxic Effect of Indoxacarb Exposure on Some Hematological and Hormonal Indices and Evaluating the Potential Alleviative Effects of Vitamin C and Zinc in Male Albino Rats. *Egypt. Acad. J. Biol. Sci. B Zool.* 13(2), 259-270
- HEINONEN O.P., SLONE D., SHAPIRO S. (1977) Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, Massachusetts, U.S.A., Publishing Sciences Group Inc.
- HELOÍSA S., BRANDÃO A., GUARIZA FILHO O., et al. (2010) Evaluation of the teratogenic potential of chloramphenicol to induce the appearance of cleft palate in Wistar rats. *Rev. Sul-Bras. Odontol.* 7(2), 154-158
- HINFRAY N., BAUDIPIER D., LEAL M.C., et al. (2011) Characterization of testicular expression of P450 17 α -hydroxylase, 17,20-lyase in zebrafish and its perturbation by the pharmaceutical fungicide clotrimazole. *Gen. Comp. Endocrinol.* 174(3), 309-317
- HNILICA K.A., MEDLEAU L. (2002) Evaluation of topically applied enilconazole for the treatment of dermatophytosis in a Persian cattery. *Vet. Dermatol.* 13(1), 23-28
- HOVDA L.R., HOOSER S.B. (2002) Toxicology of newer pesticides for use in dogs and cats. *Vet. Clin. Small Anim. Pract.* 32(2), 455-467
- HUHTANIEMI I.T., KORENBROT C.C., JAFFE R.B. (1977) HCG binding and stimulation of testosterone biosynthesis in the human fetal testis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 44(5), 963-967
- HUI E.X., HUANG X., OON H.H. (2022) Review of dermatologic medications and impact on male fertility, sexual dysfunction and teratogenicity. *Andrology* , 1-14
- HUYGHE B., LE TRAON G., FLOCHLAY-SIGOGNAULT A. (2017) Safety of fluralaner oral solution, a novel systemic poultry red mite treatment, for chicken breeders' reproductive performances. *Parasit. Vectors* 10(1), 540
- HYTTEL P., SINOWATZ F., VEJLSTED M. (2010) *Essentials of Domestic Animal Embryology*. Edinburgh, Saunders Elsevier

- IAN MASON J., MURRY B.A., OLCOTT M., SHEETS J.J. (1985) Imidazole antimycotics: Inhibitors of steroid aromatase. *Biochem. Pharmacol.* 34(7), 1087-1092
- IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS (2001) *Antibacterial agents, Some Thyrotropic Agents*, IARC Lyon France. Lyon, International Agency for Research on Cancer Press
- ICHIKAWA A. (2006) Effects of ketoconazole on placental weights in rats. *Congenit Anom* 46, A23
- ISSAM C., SAMIR H., ZOHRA H., et al. (2009) Toxic responses to deltamethrin (DM) low doses on gonads, sex hormones and lipoperoxidation in male rats following subcutaneous treatments. *J. Toxicol. Sci.* 34(6), 663-670
- ISSAM C., ZOHRA H., MONIA Z., HASSEN B.C. (2011) Effects of dermal sub-chronic exposure of pubescent male rats to permethrin (PRMT) on the histological structures of genital tract, testosterone and lipoperoxidation. *Exp. Toxicol. Pathol.* 63(4), 393-400
- JAISWAL M.K., AGRAWAL V., JAISWAL Y.K. (2011) Effect of polymyxin B on gram-negative bacterial infection during pregnancy. *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* 12(2), 64-70
- JAMKHANDE P.G., CHINTAWAR K.D., CHANDAK P.G. (2014) Teratogenicity: a mechanism based short review on common teratogenic agents. *Asian Pac. J. Trop. Dis.* 4(6), 421-432
- JOYA J., SANGHA G.K. (2016) Development and behavioural toxicity of deltamethrin on *Rattus norvegicus* following gestational exposure. *J. Appl. Nat. Sci.* 8(1), 40-45
- KANBUR M., ERASLAN G., SARICA Z.S., ALTINORDULU Ş. (2010) The effects of Saw palmetto on flumethrin-induced lipid peroxidation in rats. *Pestic. Biochem. Physiol.* 97(1), 43-46
- KAPOOR U., SRIVASTAVA M.K., SRIVASTAVA L.P. (2011) Toxicological impact of technical imidacloprid on ovarian morphology, hormones and antioxidant enzymes in female rats. *Food Chem. Toxicol.* 49(12), 3086-3089
- KARABULUT A.K., UYSAL I.I., ACAR H., FAZLIOGULLARI Z. (2008) Investigation of Developmental Toxicity and Teratogenicity of Macrolide Antibiotics in Cultured Rat Embryos. *Anat. Histol. Embryol.* 37(5), 369-375
- KAUFFMAN R.E., MORRIS J.A., AZARNOFF D.L. (1975) Placental transfer and fetal urinary excretion of gentamicin during constant rate maternal infusion. *Pediatr. Res.* 9(2), 104-107
- KAZY Z., PUHÓ E., CZEIZEL A.E. (2005a) Parenteral polymyxin B treatment during pregnancy. *Reprod. Toxicol.* 20(2), 181-182
- KAZY Z., PUHÓ E., CZEIZEL A.E. (2005b) Teratogenic potential of vaginal metronidazole treatment during pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 123(2), 174-178
- KAZY Z., PUHÓ E., CZEIZEL A.E. (2005c) Population-based case–control study of oral ketoconazole treatment for birth outcomes. *Congenit. Anom.* 45(1), 5-8
- KAZY Z., PUHÓ E.H., CZEIZEL A.E. (2007) Effect of doxycycline treatment during pregnancy for birth outcomes. *Reprod. Toxicol.* 3-4(24), 279-280
- KENNEDY D., HURST V., KONRADSDOTTIR E., EINARSON A. (2005) Pregnancy Outcome Following Exposure to Permethrin and Use of Teratogen Information. *Am. J. Perinatol.* 22(2), 87-90

- KENYON S.L., TAYLOR D.J., TARNOW-MORDI W., ORACLE Collaborative Group (2001a) Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes. *Lancet* 357(9261), 979-988
- KENYON S.L., TAYLOR D.J., TARNOW-MORDI W., ORACLE Collaborative Group (2001b) Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour. *Lancet* 357(9261), 989-994
- KENYON S., PIKE K., JONES D.R., et al. (2008) Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet* 372(9646), 1319-1327
- KHAKI A., GHAFARI M., HAIDARI M., et al. (2007) Evaluation of Aminoglycosides(Gentamicin,Neomycin,Streptomycin) and Fluoroquinolones (Ofloxacin) antibiotics on Spermatogenesis in Rat. *Med. J. Tabriz Univ. Med. Sci.* 28(4), 49-54
- KHAKI A., NOVIN M.G., KHAKI A.A., et al. (2008) Comparative study of the effects of gentamicin, neomycin, streptomycin and ofloxacin antibiotics on sperm parameters and testis apoptosis in rats. *Pak. J. Biol. Sci.* 11(13), 1683-1689
- KHAKI A. (2015) Assessment on the adverse effects of Aminoglycosides and Flouroquinolone on sperm parameters and male reproductive tissue: A systematic review. *Iran. J. Reprod. Med.* 13(3), 125-134
- KHAKSARY MAHABADY M., NAJAFZADEH VARZI H., BARANIZADEH M. (2016) Florfenicol effect on skeletal teratogenicity in rat fetus. *Sci.-Res. Iran. Vet. J.* 11(4), 106-113
- KHAN S., JAN M.H., KUMAR D., TELANG A.G. (2015) Firpronil induced spermatotoxicity is associated with oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male rats. *Pestic. Biochem. Physiol.* 124, 8-14
- KHROUF M., HAMDOUN M. (2017) Endométrite Chronique Faculté de médecine de Tunis
- KIM S.-S., KIM S.-H., RHEE G.-S., et al. (2002) In utero exposure of permethrin alters sexual maturation of male and female rat. *In Pharmaceutical Society of Korea Conference. Seoul, 18/04/2022*, Seoul, KoreaScience, pp 142-143
- KIM S.-S., LEE R.-D., LIM K.-J., et al. (2004) Potential Estrogenic and Antiandrogenic Effects of Permethrin in Rats. *J. Reprod. Dev.* 51(2), 201-210
- KIM J.C., SHIN J.Y., YANG Y.S., et al. (2007) Evaluation of Developmental Toxicity of Amitraz in Sprague-Dawley Rats. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 52(1), 137-144
- KING K., CHAN P.J., PATTON W.C., KING A. (1997) Antibiotics: effect on cryopreserved-thawed human sperm motility in vitro. *Fertil. Steril.* 67(6), 1146-1151
- KLEIN M.F., BEALL J.R. (1972) Griseofulvin: A Teratogenic Study. *Science* 175(4029), 1483-1484
- KOSS C.A., BARAS D.C., LANE S.D., et al. (2012) Investigation of Metronidazole Use during Pregnancy and Adverse Birth Outcomes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 56(9), 4800-4805
- KOTIL T., YÖN N.D. (2015) The effects of permethrin on rat ovarian tissue morphology. *Exp. Toxicol. Pathol.* 67(3), 279-285
- KRÄMER F., EPE C., MENCKE N. (2009) Investigations into the Prevention of Neonatal *Ancylostoma caninum* Infections in Puppies by Application of Imidacloprid 10% Plus Moxidectin 2.5% Topical Solution to the Pregnant Dog. *Zoonoses Public Health* 56(1), 34-40

- KRAUTMANN M.J., NOVOTNY M.J., DE KEULENAER K., et al. (2000) Safety of selamectin in cats. *Vet. Parasitol.* 91(3), 393-403
- KRAUTMANN M.J., MAHABIR S., FIELDER A., et al. (2019) Safety of an extended-release injectable moxidectin suspension formulation (ProHeart® 12) in dogs. *Parasit. Vectors* 12(1), 433
- KUMAR K., PATRO N., PATRO I. (2013) Impaired Structural and Functional Development of Cerebellum Following Gestational Exposure of Deltamethrin in Rats: Role of Reelin. *Cell. Mol. Neurobiol.* 33(5), 731-746
- KUMAR N., KUMAR V. (2017) Determination of maximum tolerated dose and subacute toxic effect of indoxacarb on body weight and organ weight of female wistar rats and its amelioration with quercetin. *Haryana Vet* 56(1), 13-16
- KUMARI M., SINGH P. (2018) Tribulus terrestris improves metronidazole-induced impaired fertility in the male mice. *Afr. Health Sci.* 18(3), 645-652
- KUNIMATSU T., YAMADA T., OSE K., et al. (2002) Lack of (Anti-) Androgenic or Estrogenic Effects of Three Pyrethroids (Esfenvalerate, Fenvalerate, and Permethrin) in the Hershberger and Uterotrophic Assays. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 35(2), 227-237
- KUSTRITZ M.V.R. (2010) *Clinical Canine and Feline Reproduction: Evidence-Based Answers.* Ames, Wiley-Blackwell Publishing
- LAFFAN S.B., POSOBIEC L.M., UHL J.E., VIDAL J.D. (2018) Species Comparison of Postnatal Development of the Female Reproductive System. *Birth Defects Res.* 110(3), 163-189
- LAROUTE V., CHETBOUL V., ROCHE L., et al. (2005) Quantitative evaluation of renal function in healthy Beagle puppies and mature dogs. *Res. Vet. Sci.* 79, 161-167
- LARSON J.L., WALLACE T.L., TYL R.W., et al. (2000) The Reproductive and Developmental Toxicity of the Antifungal Drug Nyotran® (Liposomal Nystatin) in Rats and Rabbits. *Toxicol. Sci.* 53(2), 421-429
- LASSITER T.L., MACKILLOP E.A., RYDE I.T., et al. (2009) Is fipronil safer than chlorpyrifos? Comparative developmental neurotoxicity modeled in PC12 cells. *Brain Res. Bull.* 78(6), 313-322
- LELIEVRE-PEGORIER M., SAKLY R., MEULEMANS A., MERLET-BENICHOU C. (1985) Kinetics of gentamicin in plasma of nonpregnant, pregnant, and fetal guinea pigs and its distribution in fetal tissues. *Antimicrob. Agents Chemother.* 28(4), 565-569
- LELIEVRE-PEGORIER M., GILBERT T., SAKLY R., et al. (1987) Effect of fetal exposure to gentamicin on kidneys of young guinea pigs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 31(1), 88-92
- LEMEIRE K., VAN MERRIS V., CORTVRINDT R. (2007) The antibiotic streptomycin assessed in a battery of in vitro tests for reproductive toxicology. *Toxicol. in Vitro* 21(7), 1348-1353
- LEMOS A.J.J.M., WANDERLEY-TEIXEIRA V., TEIXEIRA A.A.C., et al. (2011) Response of blastocyst-endometrium interactions in albino rats to sublethal doses of biological and synthetic insecticides. *Food Chem. Toxicol.* 49(10), 2541-2547
- LETENDRE L., LARSEN D., SOLL M. (2018) Development of Afoxolaner as a New Ectoparasiticide for Dogs. In *Ectoparasites : Drug Discovery Against Moving Targets*, Eds Meng C.Q., Sluder A.E. Weinheim, Wiley-VCH, pp 273-294
- LIGHA A.E., BOKOLO B., DIDIA B.C. (2012) Antifertility potentials of metronidazole in male Wistar rats. *Pak. J. Biol. Sci.* 15(5), 224-230

- LIGHT A., CARBAJAL L., HAMMES S.R. (2012) Doxycycline Mediated MMP2/9 Inhibition Blocks LH-Induced Steroidogenesis. *Biol. Reprod.* 87(Suppl_1), 566
- LIGHT A., ALUR S., HAMMES S., HOEGER K. (2015) Impact on ovulatory parameters with the use of MMP inhibitors in PCOS, MI-PCOS: a pilot study. *Fertil. Steril.* 104(3), e22
- LIM J.-H., KIM S.-H., KIM K.-H., et al. (2010) Reproductive and Developmental Toxicity of Amitraz in Sprague-Dawley Rats. *Toxicol. Res.* 26(1), 67-74
- LIN K.J., MITCHELL A.A., YAU W.-P., et al. (2012) Maternal exposure to amoxicillin and the risk of oral clefts. *Epidemiology* 23(5), 699-705
- LIN T., CHEN Y., CHEN W. (2013) Impact of toxicological properties of sulfonamides on the growth of zebrafish embryos in the water. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 36(3), 1068-1076
- LINDA M., MESSAÏ A., HAMIDA O., et al. (2022) In Vivo Effect of Ampicillin, Enrofloxacin, Colistin, and Sulfonamides on Sperm Parameters in Breeding Roosters. preprint. In Review
- LONARE M., KUMAR M., RAUT S., et al. (2016) Evaluation of ameliorative effect of curcumin on imidacloprid-induced male reproductive toxicity in wistar rats. *Environ. Toxicol.* 31(10), 1250-1263
- LONDON B.M., LOOKINGBILL D.P. (1994) Frequency of Pregnancy in Acne Patients Taking Oral Antibiotics and Oral Contraceptives. *Arch. Dermatol.* 130(3), 392-393
- LOVINSKAYA A.V., KOLUMBAYEVA S.Zh., KOLOMIETS O.L., ABILEV S.K. (2016) Genotoxic effects of pesticide fipronil in somatic and generative cells of mice. *Russ. J. Genet.* 52(5), 491-497
- LUCAS J.M.S., OWERS A.C., SCOTT J.F. (1967) Dimetridazole. *Br. Poult. Sci.* 8(2), 141-146
- MAC LEOD J., NELSON W.O. (1960) Griseofulvin and Human Spermatogenesis. *Arch. Dermatol.* 81(5), 758-759
- MACAULAY M.A., ABOU-SABE M., CHARLES D. (1966) Placental transfer of ampicillin. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 96(7), 943-950
- MAHARAJAN K., MUTHULAKSHMI S., KARTHIK C., et al. (2020) Pyriproxyfen induced impairment of reproductive endocrine homeostasis and gonadal histopathology in zebrafish (*Danio rerio*) by altered expression of hypothalamus-pituitary-gonadal (HPG) axis genes. *Sci. Total Environ.* 735, 139496
- MAILHES J.B., MARCHETTI F., AARDEMA M.J. (1993) Griseofulvin-induced aneuploidy and meiotic delay in mouse oocytes: effect of dose and harvest time. *Mutat. Res. Toxicol.* 300(3), 155-163
- MAKAROV V., ILYINSKAYA M., AKIMOV D.Y. (2020) Effect of Deltamethrin (Delcide) on the Reproductive Capacity of Laboratory Mice. *J Vet Med Anim. Sci* 3(1), 1-4
- MÄNNISTÖ P., HAATAJA H., KARHUNEN M., et al. (1984) Concentrations of metronidazole and tinidazole in female reproductive organs after a single intravenous infusion and after repeated oral administration. *Infection* 12(3), 197-201
- MANSOUR S., MOSSA A., HEIKAL T. (2008) Cytogenetic and hormonal alteration in rats exposed to recommended "safe doses" of Spinosad and Malathion insecticides. *Int. J. Agric. Biol.* 10, 1560-853010
- MARCHETTI F., MAILHES J.B., BAIRNSFATHER L., et al. (1996) Dose-response study and threshold estimation of griseofulvin-induced aneuploidy during female mouse meiosis I and II. *Mutagenesis* 11(2), 195-200

- MARCHETTI F., MAILHES J.B. (1995) Variation of mouse oocyte sensitivity to griseofulvin-induced aneuploidy during the second meiotic division. *Mutagenesis* 10(2), 113-121
- MARETTOVA E., MARETTA M., LEGÁTH J. (2017) Effect of pyrethroids on female genital system. *Review. Anim. Reprod. Sci.* 184, 132-138
- MARRS T. (2012) *Mammalian Toxicology of Insecticides*. Cambridge, RSC Publishing
- MARTINS A., GUIMARÃES L., GUILHERMINO L. (2013) Chronic toxicity of the veterinary antibiotic florfenicol to *Daphnia magna* assessed at two temperatures. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 36(3), 1022-1032
- MARUSICH W.L., OGRINZ E., BRAND M., MITROVIC M. (1969) Safety and Compatibility of Sulfadimethoxine¹ Potentiated Mixture (Ro 5-0013)², a New Broad Spectrum Coccidiostat-Antibacterial, in Chickens. *Poult. Sci.* 48(1), 217-222
- MARUSICH W.L., OGRINZ E.F., HECHT B., MITROVIC M. (1971) Safety of Sulfadimethoxine Potentiated Mixture (Rofenaid®),* a New Broad Spectrum Coccidiostat-Antibacterial, in Turkeys. *Poult. Sci.* 50(2), 512-517
- MASON J.I., CARR B.R., MURRY B.A. (1987) Imidazole antimycotics: Selective inhibitors of steroid aromatization and progesterone hydroxylation. *Steroids* 50(1), 179-189
- MATHEWS K. (2005) Analgesia for the pregnant, lactating and neonatal to pediatric cat and dog. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 15(4), 273-284
- MATHEWS K., SINCLAIR M. (2018) Analgesia and Anesthesia for Pregnant Cats and Dogs. In *Analgesia and Anesthesia for the Ill or Injured Dog and Cat*. Ames, John Wiley & Sons, Ltd, pp 279-293
- MAZZO M., BALIEIRA K.V.B., BIZERRA P.F.V., MINGATTO F.E. (2018) Fipronil-induced decrease in the epididymal sperm count: oxidative effect and protection by vitamin E. *Anim. Reprod.* 15(4), 1223-1230
- MCCLAIN R.M., DOWNING J.C., EDGCOMB J.E. (1989) Effect of Metronidazole on Fertility and Testicular Function in Male Rats. *Toxicol. Sci.* 12(3), 386-396
- MCCLAIN R.M., DOWNING J.C. (1988) Reproduction studies in rats treated with ornidazole. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 92(3), 480-487
- MCNALL E.G. (1960) *Antibiotics Annual* Antibiotica Inc.
- MEKIRCHA F., CHEBAB S., GABBIANELLI R., LEGHOUCHI E. (2018) The possible ameliorative effect of *Olea europaea* L. oil against deltamethrin-induced oxidative stress and alterations of serum concentrations of thyroid and reproductive hormones in adult female rats. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 161, 374-382
- MENEGOLA E., BROCCIA M.L., RENZO F.D., GIAVINI E. (2006) Dymorphogenic effects of some fungicides derived from the imidazole on rat embryos cultured in vitro. *Reprod. Toxicol.* 21(1), 74-82
- MIAO Y.-L., ZHANG X., ZHAO J.-G., et al. (2012) Effects of griseofulvin on in vitro porcine oocyte maturation and embryo development. *Environ. Mol. Mutagen.* 53(7), 561-566
- MICKAL A., PANZER J.D. (1975) The safety of lincomycin in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 121(8), 1071-1074

- MIDTVEDT T. (1992) Penicillins, cephalosporins and tetracyclines. In *Side Effects of Drugs Annual*. Amsterdam, Elsevier, pp 262-272
- MIKOLIĆ A., KARAČONJI I.B. (2018) Imidacloprid as reproductive toxicant and endocrine disruptor: investigations in laboratory animals. *Arh. Hig. Rada Toksikol.* 69(2), 103-108
- MINESHIMA H., FUKUTA T., KATO E., et al. (2012) Malformation spectrum induced by ketoconazole after single administration to pregnant rats during the critical period – comparison with vitamin A-induced malformation spectrum. *J. Appl. Toxicol.* 32(2), 98-107
- MOHAMED A., HASSAN A., AMER M., ABDEL-AZIZ E.-S. (2020) The effects of oral ketoconazole and griseofulvin on the fertility of male rabbits. *Mansoura Vet. Med. J.* 21(2), 32-38
- MØLGAARD-NIELSEN D., PASTERNAK B., HVIID A. (2013) Use of Oral Fluconazole during Pregnancy and the Risk of Birth Defects. *N. Engl. J. Med.* 369(9), 830-839
- MORRISSEY R.E., TYL R.W., PRICE C.J., et al. (1986) The developmental toxicity of orally administered oxytetracycline in rats and mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 7(3), 434-443
- MOTON A., KRISHNA G., WANG Z. (2009) Tolerability and safety profile of posaconazole: evaluation of 18 controlled studies in healthy volunteers. *J. Clin. Pharm. Ther.* 34(3), 301-311
- MOUDGAL V.V., SOBEL J.D. (2003) Antifungal drugs in pregnancy: a review. *Expert Opin. Drug Saf.* 2(5), 475-483
- MOUSA A., EL-ASHMAWY I., EL A.-S. (2011) Adverse effects of marbofloxacin in male rats. *Alex. J. Vet. Sci.* 33(1), 13-21
- MUANDA F.T., SHEEHY O., BÉRARD A. (2017a) Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: a population based cohort study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 83(11), 2557-2571
- MUANDA F.T., SHEEHY O., BÉRARD A. (2017b) Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *CMAJ* 189(17), E625-E633
- MUANDA F.T., SHEEHY O., BÉRARD A. (2018) Use of trimethoprim–sulfamethoxazole during pregnancy and risk of spontaneous abortion: a nested case control study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 84(6), 1198-1205
- MUDRY M.D., PALERMO A.M., MERANI M.S., CARBALLO M.A. (2007) Metronidazole-induced alterations in murine spermatozoa morphology. *Reprod. Toxicol.* 23(2), 246-252
- MULLER A.E., OOSTVOGEL P.M., DEJONGH J., et al. (2009) Pharmacokinetics of Amoxicillin in Maternal, Umbilical Cord, and Neonatal Sera. *Antimicrob. Agents Chemother.* 53(4), 1574-1580
- MURASE J.E., HELLER M.M., BUTLER D.C. (2014) Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part I. Pregnancy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 70(3), 401.e1-401.e14
- MYTTON O., MCGREADY R., LEE S., et al. (2007) Safety of benzyl benzoate lotion and permethrin in pregnancy: a retrospective matched cohort study. *Int. J. Obstet. Gynaecol.* 114(5), 582-587
- NABIUNI M., PARIVAR K., NOORINEJAD R., et al. (2015) The reproductive side effects of Imidacloprid in pregnant Wistar rat. *Int. J. Cell. Mol. Biotechnol.* 2015, 10-18
- NADISAUSKIENE R., BERGSTRÖM S., KILDA A. (1996) Ampicillin in the Treatment of Preterm Labor: A Randomised, Placebo-Controlled Study. *Gynecol. Obstet. Invest.* 41(2), 89-92

- NAJAFI G., SC D., RAZI M., et al. (2009) The Effect of Chronic Exposure with Imidacloprid Insecticide on Fertility in Mature Male Rats. *Int. J. Fertil. Steril.* 4(1), 9-16
- NAKADE U., SHARMA A., CHOUDHURY S., GARG S. (2014) Gross and histopathological studies of indoxacarb induced toxicity in broilers (*Gallus domesticus*). *J. Vet. Pharmacol. Toxicol.* 13(1), 26-28
- NARAYAN E.J. (2019) *Comparative Endocrinology of Animals*. London, IntechOpen
- NARAYANA K. (2007) An aminoglycoside antibiotic gentamycin induces oxidative stress, reduces antioxidant reserve and impairs spermatogenesis in rats. *J. Toxicol. Sci.* 33(1), 85-96
- NASSAR A. (2016) Comparative endocrine disrupting effects of abamectin and indoxacarb insecticides. *Int. J. Pharmacol. Toxicol.* 4, 89-92
- NATHANSON S., MOREAU E., MERLET-BENICHOU C., GILBERT T. (2000) In Utero and in Vitro Exposure to β -Lactams Impair Kidney Development in the Rat. *J. Am. Soc. Nephrol.* 11(5), 874-884
- NEELY J.L., ABATE M., SWINKER M., D'ANGIO R. (1991) The effect of doxycycline on serum levels of ethinyl estradiol, norethindrone, and endogenous progesterone. *Obstet. Gynecol.* 77(3), 416-420
- NGOULA F., BORICE T., D'ALEX T.T., et al. (2020) Effect of Chloramphenicol on Rabbit Doe Fertility and Prenatal Development. *Anim. Prod.* 21(1), 1-9
- NGUYEN H.T., POLIMATI H., ANNAM S.S.P., et al. (2022) Lobaric acid prevents the adverse effects of tetramethrin on the estrous cycle of female albino Wistar rats. *PloS One* 17(7), 1-16
- NIKOLOFF N., CARRANZA MARTIN A.C., FABRA M.C., FURNUS C.C. (2021) Amitraz induced cytotoxic effect on bovine cumulus cells and impaired oocyte maturation. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 28(23), 29188-29199
- NOVOTNY M.J., KRAUTMANN M.J., EHRHART J.C., et al. (2000) Safety of selamectin in dogs. *Vet. Parasitol.* 91(3), 377-391
- OCHOA A.G. (1971) Trimethoprim and Sulfamethoxazole in Pregnancy. *JAMA* 217(9), 1244
- ODA S. (2012) Histopathological and biochemical alterations of metronidazole-induced toxicity in male rats. *Glob. Vet.* 9, 303-310
- ODA S.S., WAHEEB R.S., EL-MADDAWY Z.K. (2018) Potential efficacy of Coenzyme Q10 against oxytetracycline-induced hepatorenal and reproductive toxicity in male rats. *J. Appl. Pharm. Sci.* 8,(1), 098-107
- ODA S.S., EL-MADDAWY Z.Kh. (2012) Protective effect of vitamin E and selenium combination on deltamethrin-induced reproductive toxicity in male rats. *Exp. Toxicol. Pathol.* 64(7), 813-819
- OHI M., DALSENTER P.R., ANDRADE A.J.M., NASCIMENTO A.J. (2004) Reproductive adverse effects of fipronil in Wistar rats. *Toxicol. Lett.* 146(2), 121-127
- OLIVEIRA R., MCDONOUGH S., LADEWIG J.C.L., et al. (2013) Effects of oxytetracycline and amoxicillin on development and biomarkers activities of zebrafish (*Danio rerio*). *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 36(3), 903-912
- OMOJA V.U., ANIKA S.M., ASUZU I.U. (2016) The effects of sub-chronic administration of sub-lethal doses of amitraz/xylene on selected reproductive parameters of male Wistar rats. *Iran. J. Vet. Res.* 17(4), 277-280

- OMOTOSO G.O., ONANUGA I.O., IBRAHIM R.B. (2014) Histological effects of permethrin insecticide on the testis of adult wistar rats. *Ibnosina J. Med. Biomed. Sci.* 6(3), 125-129
- OPUTIRI D., ELIAS A. (2014) Impact of Co-administered Lopinavir/Ritonavir and Sulfamethoxazole/Trimethoprim on Reproductive Indices of Male Albino Rats. *Am. J. Pharmacol. Sci.* 2(5), 93-99
- ORLU E. (2014) Deltamethrin-induced Alterations in Sperm Morphology and Spermatogenesis Impairment in Adult Sprague-Dawley Rats. *Res. J. Appl. Sci. Technol.* 7(11), 2324-2331
- OSENKOP R.S., MACLEOD J. (1947) Sulfadiazine: Its Effect on Spermatogenesis and its Excretion in the Ejaculate¹. *J. Urol.* 58(1), 80-84
- OVERTURF M.D., ANDERSON J.C., PANDELIDES Z., BEYGER L., HOLDWAY D.A. (2015) Pharmaceuticals and personal care products: A critical review of the impacts on fish reproduction. *Crit. Rev. Toxicol.* 45(6), 469-491
- OWJ M., TEHRANI-NEJAD E.S., AMIRCHAGHMAGHI E., et al. (2005) The role of ketoconazole in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in patients with polycystic ovary syndrome during assisted reproductive technology cycles. *Saudi Med. J.* 26(10), 1584-1587
- OYEYEMI M.O., ADENIJI D.A. (2009) Morphological Characteristics and Haematological Studies in Wistar Rats Subjected to Prolonged Treatment of Chloramphenicol. *Int. J. Morphol.* 27(1), 7-11
- ÖZHAN TURHAN D. (2021) Evaluation of teratogenic and toxic effects of enrofloxacin-based antibiotic on zebrafish (*Danio rerio*) larvae with biochemical and developmental markers. *Chem. Ecol.* 37(8), 704-714
- PACIFICI G.M., NOTTOLI R. (1995) Placental Transfer of Drugs Administered to the Mother: *Clin. Pharmacokinet.* 28(3), 235-269
- PADMANABHAN L., DEVI S., AYANATH A. (2016) Impact of Methoprene on Spermatogenesis of the Freshwater Crab *Travancoriana schirnerae*. *Int. J. Fish. Aquat. Stud.* 5(4), 138-146
- PAPICH M.G., DAVIS L.E. (1986) Drug Therapy During Pregnancy and in the Neonate. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 16(3), 525-538
- PAŠKOVÁ V., HILSCHEHOVÁ K., BLÁHA L. (2011) Teratogenicity and Embryotoxicity in Aquatic Organisms After Pesticide Exposure and the Role of Oxidative Stress. In *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, Eds Whitacre D.M. New York, NY, Springer, pp 25-61
- PASSONI A., MARIANI A., COMOLLI D., et al. (2021) An integrated approach, based on mass spectrometry, for the assessment of imidacloprid metabolism and penetration into mouse brain and fetus after oral treatment. *Toxicology* 462, 152935
- PATEL V.M., SCHWARTZ R.A., LAMBERT W.C. (2019) Topical antibiotics in pregnancy: A review of safety profiles. *Dermatol. Ther.* 32(4), e12951
- PĂUNESCU I.C., TĂPĂLOAGĂ D., MARMANDIU A., DOBREA M. (2007) Studies regarding the teratogenetic action of colistin, an antibiotic of the polymyxine group. *Acta Univ. Cibiniensis Agric. Sci.* 1(1), 97-102
- PAYNE-JOHNSON M., MAITLAND T.P., SHERINGTON J., et al. (2000) Efficacy of selamectin administered topically to pregnant and lactating female dogs in the treatment and prevention of adult roundworm (*Toxocara canis*) infections and flea (*Ctenocephalides felis felis*) infestations in the dams and their pups. *Vet. Parasitol.* 91(3), 347-358

- PETERSON W.F., STAUCH J.E., RYDER C.D. (1966) Metronidazole in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 94(3), 343-349
- PETR J., CHMELÍKOVÁ E., ŽALMANOVÁ T., et al. (2013) Pyrethroids cypermethrin, deltamethrin and fenvalerate have different effects on in vitro maturation of pig oocytes at different stages of growth. *Animal* 7(1), 134-142
- PETROVICI A., STRUNGARU S.-A., NICOARA M., et al. (2020) Toxicity of Deltamethrin to Zebrafish Gonads Revealed by Cellular Biomarkers. *J. Mar. Sci. Eng.* 8(2), 73
- PICHLER L. (2007) Teratogenicity in dogs and cats - a review for practitioners and toxicologists. *Wien. Tierärztl. Monatsschrift* 94, 214-222
- PICUT C.A., ZIEJEWSKI M.K., STANISLAUS D. (2018) Comparative Aspects of Pre- and Postnatal Development of the Male Reproductive System. *Birth Defects Res.* 110(3), 190-227
- PILMIS B., JULLIEN V., SOBEL J., et al. (2015) Antifungal drugs during pregnancy: an updated review. *J. Antimicrob. Chemother.* 70(1), 14-22
- PIPER J.M., MITCHEL E.F., RAY W.A. (1993) Prenatal use of metronidazole and birth defects: no association. *Obstet. Gynecol.* 82(3), 348-352
- PLUMB D.C. (2008) *Plumb's veterinary drug handbook*, 6th ed. Ames, Blackwell Publishing
- PONT A., WILLIAMS P.L., AZHAR S., et al. (1982) Ketoconazole blocks testosterone synthesis. *Arch. Intern. Med.* 142(12), 2137-2140
- PRASAD M.H. (1996) Reproductive Epidemiology in Sulfonamide Factory Workers. *J. Toxicol. Environ. Health* 47(2), 109-114
- PRESIBELLA K.M., KITA D.H., CARNEIRO C.B., et al. (2005) Reproductive evaluation of two pesticides combined (deltamethrin and endosulfan) in female rats. *Reprod. Toxicol.* 20(1), 95-101
- PUHÓ E.H., SZUNYOGH M., MÉTNEKI J., CZEIZEL A.E. (2007) Drug treatment during pregnancy and isolated orofacial clefts in hungary. *Cleft Palate. Craniofac. J.* 44(2), 194-202
- QADEER S., BATOOL A., MEHBOOB K., et al. (2013) Comparison of traditional antibiotic streptomycin with neomycin, polymyxin B, or colistin in extender for buffalo (*Bubalus bubalis*) bull spermatozoa. *J. Appl. Anim. Res.* 41(3), 289-293
- RAE D.O., RAMSAY K.H., MORRISON R.L. (2002) Effect of chlortetracycline in a trace mineral salt mix on fertility traits in beef cattle females in Florida. *J. Anim. Sci.* 80(4), 880-885
- RANDALL L.O., BAGDON R.E., ENGELBERG R. (1959) Toxicologic and metabolic studies on 2,4-dimethoxy-6-sulfanilamido-1,3-diazine (Madribon). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1(1), 28-37
- RAO G., CIRVELLO J., ROGERS T., et al. (1998) NIEHS Technical Report on the Reproductive, Developmental, and General Toxicity Study of 3'-Azido-3'-deoxythymidine (AZT), Trimethoprim (TMP)/Sulfamethoxazole (SMX), and Folinic Acid Combinations Administered by Gavage to Swiss (CD-1®) Mice National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park
- RASHID A., ASMATULLAH, ZARA N., ARA C. (2012) Testicular toxicity induced by deltamethrin in albino mice. *Pak. J. Zool.* 44(5), 1349-1353
- REBUELTO M., LOZA M.E. (2010) Antibiotic Treatment of Dogs and Cats during Pregnancy. In *Veterinary Medicine International* DOI: <https://doi.org/10.4061/2010/385640>. Hindawi. [<https://www.hindawi.com/journals/vmi/2010/385640/>] (consulté le 21/10/2020).

- REEL J.R., TYL R.W., LAWTON A.D., LAMB J.C. (1992) Reproductive toxicity of sulfamethazine in Swiss CD-1 mice during continuous breeding. *Fundam. Appl. Toxicol.* 18(4), 609-615
- RIGATTO M.H., FALCI D.R., ZAVASCKI A.P. (2019) Clinical Use of Polymyxin B. In *Polymyxin Antibiotics: From Laboratory Bench to Bedside, Advances in Experimental Medicine and Biology*. Cham, Springer International Publishing, pp 197-218
- RISSO A., PELLEGRINO F.J., CORRADA Y. (2014) Simultaneous pyometra and viable puppies' gestation in a bitch. *Open Vet. J.* 4(2), 82-84
- ROCA C. (2018) An Evolution of Labeling Information for Pregnant Women: PLLR History and Background. [<https://www.fda.gov/files/advisory%20committees/published/An-Evolution-of-Labeling-Information-for-Pregnant-Women--PLLR-History.pdf>] (consulté le 21/02/2021).
- ROGERS P.V. (1952) Partial Sterilization Caused by Feeding Sulfaguanidine to Rats. *Am. J. Physiol.-Leg. Content* 169(1), 111-117
- ROSA F.W., BAUM C., SHAW M. (1987) Pregnancy outcomes after first-trimester vaginitis drug therapy. *Obstet. Gynecol.* 69(5), 751-755
- ROTHMAN K.J., FYLER D.C., GOLDBLATT A., KREIDBERG M.B. (1979) Exogenous hormones and other drug exposures of children with congenital heart disease. *Am. J. Epidemiol.* 109(4), 433-439
- SABRY S.A., RASHAD H.I. (2017) The Effect of Amoxicillin on The Fetuses of Albino Mice. *Egypt. J. Hosp. Med.* 67(1), 322-329
- SAILLENFAIT A.-M., NDIAYE D., SABATÉ J.-P., et al. (2016) Evaluation of the effects of deltamethrin on the fetal rat testis. *J. Appl. Toxicol.* 36(11), 1505-1515
- SAKR S.A., AL-AMOUDI W.M. (2012) Effect of ginger extract on deltamethrin induced histomorphological and immunohistochemical changes in testes of albino rats. *Life Sci. J.* 9(1), 771-778
- SAKR S., AZAB A. (2001) Effect of Pyrethroid Inhalation on the Testis of Albino Rat. *Pak. J. Biol. Sci.* 4(4), 498-500
- SALARKIA E., SEPEHRI G., TORABZADEH P., ABSHENAS J., SABERI A. (2017) Effects of administration of co-trimoxazole and folic acid on sperm quality and histological changes of testes in male rats. *Int. J. Reprod. Biomed.* 15(10), 625-634
- SAMUEL ADINOYI S. (2019) Dose-Dependent Effect of Short-Term Repeated Exposure to Amitraz on Some Reproductive Parameters in Male Albino Rats. *Ann. Adv. Biomed. Sci.* 2(3), 1-7
- SARTORI A.S., HOLLENBACH C.B., JARDIM L.H., et al. (2020) [Prenatal toxicity assessment: teratogenicity study of the insecticide pyriproxyfen in Wistar rats]. *Arq. Bras. Med. Veterinária E Zootec.* 72, 719-728
- SAWYER P.R., BROGDEN R.N., PINDER K.M., SPEIGHT T.M., AVERY G.S. (1975) Clotrimazole: A Review of its Antifungal Activity and Therapeutic Efficacy. *Drugs* 9(6), 424-447
- SCHENKER R., CODY R., STREHLAU G., JUNQUERA P. (2005) Repeat Dose Tolerance of a Combination of Milbemycin Oxime and Praziquantel in Breeding and Lactating Queens. *Intern J Appl Res Vet Med* 3(4), 360-366
- SCHUTTE J.G., VAN DEN INGH T.S.G.A.M. (1997) Microphthalmia, brachygnathia superior, and palatocheiloschisis in a foal associated with griseofulvin administration to the mare during early pregnancy. *Vet. Q.* 19(2), 58-60

- SCHWARZ J., LOUZENHISER J.K. (1960) Laboratory Experiences with Griseofulvin. *J. Arch. Dermatol.* 81(5), 694-699
- SCOTT F.W., DE LAHUNTA A., SCHULTZ R.D., et al. (1975) Teratogenesis in cats associated with griseofulvin therapy. *Teratology* 11(1), 79-86
- SCOTT W.C., WARNER R.F. (1950) Placental transfer of chloramphenicol (chloromycetin®). *J. Am. Med. Assoc.* 142(17), 1331-1332
- SEMET M., PACI M., SAIÑAS-MAGNAN J., et al. (2017) The impact of drugs on male fertility: a review. *Andrology* 5(4), 640-663
- SENECA H., IDES D. (1953) The Effect of Antibiotics on Spermatozoa in Vitro, Spermatogenesis and Their Concentration in Testicular Tissues. *J. Urol.* 70(6), 947-958
- SERRANO M., CLIMENT E., FREIRE F., et al. (2020) Influence of the Ovine Genital Tract Microbiota on the Species Artificial Insemination Outcome. A Pilot Study in Commercial Sheep Farms. *High-Throughput* 9(3), 1-16
- SHAH T., RICH D.A.P. (2016) Pyriproxyfen prenatal exposure to pregnant women and increased potential for hormone disruption and morphological abnormalities in the fetus. [<https://unthsc-ir.tdl.org/handle/20.500.12503/26790>] (consulté le 23/09/2022).
- SHAHID A., ZAIDI S.D.-S., AKBAR H., SAEED S. (2019) An investigation on some toxic effects of pyriproxyfen in adult male mice. *Iran. J. Basic Med. Sci.* 22(9), 997-1003
- SHAHID A., SAHER M. (2020) Repeated exposure of pyriproxyfen to pregnant female mice causes developmental abnormalities in prenatal pups. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 27(21), 26998-27009
- SHARMA R.K., SINGH P., SETIA A., SHARMA A.K. (2020) Insecticides and ovarian functions. *Environ. Mol. Mutagen.* 61(3), 369-392
- SHUKLA P., BANSODE F.W., SINGH R.K. (2011) Chloramphenicol Toxicity: A Review. *J. Med. Med. Sci.* 2(13), 1313-1316
- SIDDIQUI M.A., JANJUA M.Z. (2002) Effect of Prenatal Doxycycline administration on Skeletal Differentiation in long Bones of Albino Rat. *J. Pak. Med. Assoc.* 52(5), 6
- SIDIROPOULOU E., SACHANA M., FLASKOS J., et al. (2011) Fipronil interferes with the differentiation of mouse N2a neuroblastoma cells. *Toxicol. Lett.* 201(1), 86-91
- SILVA E.N., MARTINS T.V.F., MIYAUCHI-TAVARES T.M., et al. (2020) Amoxicillin-induced gut dysbiosis influences estrous cycle in mice and cytokine expression in the ovary and the caecum. *Am. J. Reprod. Immunol.* 84(1), e13247
- SINHA C., YADAV S., YADAV B., SINGH K. (2012) Effects of Enrofloxacin Administration on Semen Quality of Barbari bucks. *J. Adv. Vet. Res.* 2(3), 179-183
- ŞIŞMAN T., TÜRKEZ H. (2010) Toxicologic evaluation of imazalil with particular reference to genotoxic and teratogenic potentials. *Toxicol. Ind. Health* 26(10), 641-648
- SPEERT H. (1943) Placental transmission of sulfathiazole and sulfadiazine and its significance for fetal chemotherapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 45(2), 200-207
- STEHR C.M., LINBO T.L., INCARDONA J.P., SCHOLZ N.L. (2006) The Developmental Neurotoxicity of Fipronil: Notochord Degeneration and Locomotor Defects in Zebrafish Embryos and Larvae. *Toxicol. Sci.* 92(1), 270-278

- SUN KIM S., JUN KWACK S., DA LEE R., et al. (2005) Assessment of Estrogenic and Androgenic Activities of Tetramethrin in Vitro and in Vivo Assays. *J. Toxicol. Environ. Health A* 68(23-24), 2277-2289
- SYKES J.G., MIXNER J.P. (1951) Toxicity to Bull Spermatozoa of Various Salts, Brands and Lots of Penicillin, Streptomycin, Aureomycin and Chloromycetin¹. *J. Dairy Sci.* 34(4), 342-346
- TANAKA T. (1995) Reproductive and neurobehavioral effects of imazalil administered to mice. *Reprod. Toxicol.* 9(3), 281-288
- TANYILDIZI S., BOZKURT T. (2003) The Effects of Lincomycin-Spectinomycin and Sulfamethoxazole-Trimethoprim on Hyaluronidase Activities and Sperm Characteristics of Rams. *J. Vet. Med. Sci.* 65(7), 775-780
- TAVAKKOLI H., KHEIRANDISH R., MORADI Z. (2017) Histopathological Evaluation of the Effect of Metronidazole on the Embryo Skin and Integument Tissues using a Chicken Embryo Model. *J. Kerman Univ. Med. Sci.* 24(3), 190-199
- TEERDS K.J., HUHTANIEMI I.T. (2015) Morphological and functional maturation of Leydig cells: from rodent models to primates. *Hum. Reprod. Update* 21(3), 310-328
- TELFORD N.A., WATSON A.J., SCHULTZ G.A. (1990) Transition from maternal to embryonic control in early mammalian development: a comparison of several species. *Mol. Reprod. Dev.* 26(1), 90-100
- THAPA P.B., WHITLOCK J.A., WORRELL K.G.B., et al. (1998) Prenatal exposure to metronidazole and risk of childhood cancer. *Cancer* 83(7), 1461-1468
- THIENPONT D., VAN CUTSEM J., VAN CAUTEREN H., MARSBOOM R. (1981) The biological and toxicological properties of imazalil. *Arzneimittelforschung.* 31(2), 309-315
- THOMSETH V., CEJVANOVIC V., JIMENEZ-SOLEM E., et al. (2015) Exposure to topical chloramphenicol during pregnancy and the risk of congenital malformations: a Danish nationwide cohort study. *Acta Ophthalmol. (Copenh.)* 93(7), 651-653
- TIBONI G.M., MAROTTA F., CASTIGLIEGO A.P. (2008) Teratogenic effects in mouse fetuses subjected to the concurrent in utero exposure to miconazole and metronidazole. *Reprod. Toxicol.* 26(3), 254-261
- TIELEMANS E., ERASMUS H., MOMBERG M., et al. (2021) Safety evaluation of a novel topical combination of esafoxolaner, eprinomectin and praziquantel, in reproducing female cats. *Parasite* 28, 20
- TIMMERMANS L. (1974) Influence of Antibiotics on Spermatogenesis. *J. Urol.* 112(3), 348-349
- TIMONEY P.J., O'REILLY P.J., HARRINGTON A.M., MCCORMACK R., MCARDLE J.F. (1979) Survival of *Haemophilus equigenitalis* in different antibiotic-containing semen extenders. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* n°27, 377-381
- TINGLE C.C.D., ROTHER J.A., DEWHURST C.F., LAUER S., KING W.J. (2003) Fipronil: Environmental Fate, Ecotoxicology, and Human Health Concerns. In *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology: Continuation of Residue Reviews*. New York, NY, Springer, pp 1-66
- TKACHENKO O.Y., SCHEERER-BERNHARD J.U., DELIMITREVA S., et al. (2018) A retrospective analysis of adverse effects of an in vivo fluoroquinolone antibiotic enrofloxacin treatment on oocyte quality in the common marmoset. *Reprod. Toxicol.* 75, 86-95

- TOUCHBURN S.P., NESTOR K.E. (1971) Effect of Dietary Neomycin-Terramycin on Reproductive Performance in Turkeys. *Poult. Sci.* 50(1), 151-155
- TROPE G.E., LAWRENCE J.R., HIND V.M., BUNNEY J. (1979) Systemic absorption of topically applied chloramphenicol eyedrops. *Br. J. Ophthalmol.* 63(10), 690-691
- UDO M.S.B., SANDINI T.M., REIS T.M., BERNARDI M.M., SPINOSA H.S. (2014) Prenatal exposure to a low fipronil dose disturbs maternal behavior and reflex development in rats. *Neurotoxicol. Teratol.* 45, 27-33
- URAM J.A., FRENCH C.E., BARRON G.P., SWIFT R.W. (1955) The Effect of High Levels of Terramycin or Streptomycin on Growth, Reproduction and Lactation of the Rat: One Figure. *J. Nutr.* 55(3), 481-492
- VAN GELDER M.M.H.J., VAN ROOIJ I.A.L.M., MILLER R.K., et al. (2010) Teratogenic mechanisms of medical drugs. *Hum. Reprod. Update* 16(4), 378-394
- VARPELA E. (1964) On the Effect exerted by First-Line Tuberculosis Medicines on the Foetus. *Acta Tuberc. Pneumol. Scand.* 45(1), 53-69
- VERCRUYSSSE J., REW R.S. (Éd.) (2002) *Macrocyclic lactones in antiparasitic therapy.* Oxon, CABI Publishing
- VERMA H.K., PANGAWKAR G.R., MATHAROO J.S., SIDHU S.S. (2000) Effect of oxytetracycline on the reproductive capacity of buffalo bulls. *Indian J. Anim. Reprod.* 21(1), 70-71
- VICKERY B.H., BURNS J., ZANEVELD L.J.D., et al. (1985) Orally administered ketoconazole rapidly appears in seminal plasma and suppresses sperm motility. *Adv. Contracept.* 1(4), 341-353
- VIDAL FRANCE (2019) FRAKIDEX pom ophtalm. In VIDAL. [<https://www.vidal.fr/medicaments/frakidex-pom-ophtalm-7154.html>] (consulté le 31/05/2022).
- VIDAL FRANCE (2022) NOXAFIL 100 mg cp gastrorésis. In VIDAL. [<https://www.vidal.fr/medicaments/noxafil-100-mg-cp-gastroresis-142219.html>] (consulté le 20/09/2022).
- VIEL-THERIAULT I., FELL D.B., GRYNSPAN D., et al. (2019) The transplacental passage of commonly used intrapartum antibiotics and its impact on the newborn management: A narrative review. *Early Hum. Dev.* 135, 6-10
- VOHRA P., KHERA K.S., SANGHA G.K. (2014) Physiological, biochemical and histological alterations induced by administration of imidacloprid in female albino rats. *Pestic. Biochem. Physiol.* 110, 50-56
- VOHRA SOOD P., KHERA K. (2016) Effect of Imidacloprid on Reproduction of Female Albino Rats in Three Generation Study. *J. Vet. Sci. Technol.* 7(4), 340
- VOHRA SOOD P., KHERA K. (2018) Imidacloprid induced toxicity in ovary of female wistar rats in two generations. *Appl. Biol. Res.* 20(1), 62-67
- VON HEIMENDAHL A., ENGLAND G.C.W., SHELDON I.M. (2004) Influence of Griseofulvin treatment on semen quality in the dog. *Anim. Reprod. Sci.* 80(1), 175-181
- WASZ-HÖCKERT O., NUMMI S., VUOPALA S., JÁURVINEN P.A. (1970) Transplacental Passage of Azidocillin, Ampicillin and Penicillin G during Early and Late Pregnancy. *Scand. J. Infect. Dis.* 2(2), 125-130

- WHIPPLE B. (1995) Four Common Questions about Women's Health. *Am. J. Nurs.* 95(2), 16A-16D
- WHITMORE J.H. (1967) The effect of certain histomonastatic compounds on growth and reproduction in turkeys and their efficacy with vitamin a against histomoniasis. Thèse de doctorat. University of Nebraska
- WILCOX F.H., SHORB M.S. (1958) The effect of antibiotics on bacteria in semen and on motility and fertilizing ability of chicken spermatozoa. *Am. J. Vet. Res.* 19(73), 945-949
- WITTE S.T., LUEMPERS L.G. (2001) Laboratory Safety Studies of Nitenpyram Tablets for the Rapid Removal of Fleas on Cats and Dogs. *Compend Cont. Educ Pract. Vet* 23(Suppl3A), 7-11
- WOLTZ J.H.E., ZINTEL H.A. (1946) The transmission of penicillin to amniotic fluid and fetal blood in the human. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1(Issue 1), 34
- YAMAMOTO T., URABE M., OKADA H. (1987) The inhibitory effect of miconazole on aromatase activity for androstenedione in human placental and ovarian preparations. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi* 63(11), 1379-1385
- YAN S., TIAN S., MENG Z., et al. (2020) Imbalance of gut microbiota and fecal metabolites in offspring female mice induced by nitenpyram exposure during pregnancy. *Chemosphere* 260, 127506
- YANO B.L., BOND D.M., NOVILLA M.N., et al. (2002) Spinosad Insecticide: Subchronic and Chronic Toxicity and Lack of Carcinogenicity in Fischer 344 Rats. *Toxicol. Sci.* 65(2), 288-298
- YAVUZ O., AKSOY A., DAS Y.K., et al. (2010) Repeated-dose 14-day dermal toxicity of different combinations of some synthetic pyrethroid insecticides, piperonyl butoxide, and tetramethrin in rats. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 29(1), 16-25
- YOSHIOKA H., MONMA T., MATSUDA S. (1972) Placental transfer of gentamicin. *J. Pediatr.* 80(1), 121-123
- YOUNG F.M., MENADUE M.F., LAVRANOS T.C. (2005) Effects of the insecticide amitraz, an α 2-adrenergic receptor agonist, on human luteinized granulosa cells. *Hum. Reprod.* 20(11), 3018-3025
- YU W.C.Y., GILBREATH J.C., CORSTVET R.E., MORRISON R.D. (1972) The Effects of Antibiotics on the Reproductive Performance of Female Turkeys. *Poult. Sci.* 51(1), 273-277
- YU H., WU Y., JU P., et al. (2014) eNOS-JNK1-AR signaling pathway mediates deltamethrin-induced germ cells apoptosis in testes of adult rats. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 38(3), 733-741
- YÜCEL U.M., KOŞAL V., KARA M., TAŞPINAR F., USLU B.A. (2021) Adverse effects of oxytetracycline and enrofloxacin on the fertility of Saanen bucks. *Trop. Anim. Health Prod.* 53(5), 466
- YURDAKÖK-DİKMEN B., TEKİN K., TIRPAN M.B., et al. (2017) In Vitro Toxicity of Some Pesticides on Goat and Dog Spermatozoa. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg.* 23(2), 297-303
- YUXUAN Z., PEIYONG G., YANMEI W., et al. (2019) Evaluation of the subtle effects and oxidative stress response of chloramphenicol, thiamphenicol, and florfenicol in *Daphnia magna*. *Environ. Toxicol. Chem.* 38(3), 575-584
- ZAINAB I.I. (2022) Effect of Deltamethrin on the Testicular Tissue of Albino Rats. *Indian J. Ecol.* 49(1), 309-311

ZAUGG N.L., ALMQUIST J.O. (1973) Motility of Spermatozoa and Control of Bacteria in Bovine Semen Diluents Containing Penicillin and Neomycin or Epicillin¹. *J. Dairy Sci.* 56(2), 202-206

ZIAI M., FINLAND M. (1957) Placental Transfer of Sulfamethoxypyridazine. *N. Engl. J. Med.* 257, 1180-1181

REGISTRE DES SPÉCIALITÉS VÉTÉRINAIRES ANTIBIOTIQUES, ANTIFONGIQUES ET ANTI-PARASITAIRES EXTERNES À DESTINATION DE L'ESPÈCE CANINE ET LEURS EFFETS SECONDAIRES SUR LA REPRODUCTION

AUTEUR : MéliSSa PAYET

RÉSUMÉ :

Peu de données sont disponibles concernant l'impact des médicaments vétérinaires sur la fonction reproductrice mâle ou femelle dans l'espèce canine. S'assurer que le prélèvement de semence d'un reproducteur est fait au meilleur moment avant une insémination artificielle, que les reproducteurs ne sont pas infertiles ou que la saillie n'est pas réalisée au moment où la qualité de l'ovocyte pourrait être altérée sont pourtant autant d'éléments importants pour les éleveurs. Un autre enjeu est bien sûr la prévention d'effets embryotoxiques, foetotoxiques ou tératogènes lors du traitement d'une femelle en gestation. L'objectif de cette thèse est d'établir une revue de la littérature des données disponibles dans ce domaine à propos des antibiotiques, antifongiques et antiparasitaires externes dans l'espèce canine. Ces traitements sont à la fois fréquents et parfois difficilement substituables et retardables. Les données regroupées concernent de nombreuses espèces et peuvent donc être intéressantes pour extrapolation à d'autres espèces.

MOTS CLÉS :

ANTIBIOTIQUE, ANTIFONGIQUE, ANTIPARASITAIRE, EFFETS SECONDAIRES, FERTILITÉ, CHIEN, REPRODUCTION, QUALITÉ DU SPERME, GESTATION, REPROTOXICITÉ, EMBRYOTOXICITÉ, FOETOTOXICITÉ, TÉRATOLOGIE, DONNEES BIBLIOGRAPHIQUE.

JURY :

Président : Dr Matthias KOHLHAUER

Directeur de thèse : Pr Renaud TISSIER

Examineur : Pr Alain FONTBONNE

REGISTER OF VETERINARY ANTIBIOTIC, ANTIFUNGAL AND EXTERNAL ANTIPARASITIC SPECIALITIES FOR THE CANINE SPECIES AND THEIR SECONDARY EFFECTS ON REPRODUCTION

AUTHOR: Mélissa PAYET

SUMMARY:

Little is known regarding the impact of veterinary drugs on canine reproduction. Important challenges are however to ensure that a semen collection is not done at wrong time before artificial insemination, that a breeder is not sterile for a prolonged duration long, or that the mating is not done when the quality of the oocyte could be impaired. Another important issue is to embryotoxic, foetotoxic or teratogenic effects of any treatment in a pregnant female. In the present document, we are reviewing public data regarding the effect antibiotics, antifungals and external antiparasitics in dogs. These drugs are often used and sometimes difficult to substitute and to delay. The data gathered in this paper concerns many species and may therefore be interesting for extrapolation to other species.

KEYWORDS:

ANTIBIOTIC, ANTIFUNGAL, ANTI-PARASITE, SIDE EFFECTS, FERTILITY, DOG, REPRODUCTION, SPERM QUALITY, GESTATION, REPROTOXICITY, EMBRYOTOXICITY, FOETOTOXICITY, TERATOLOGY, BIBLIOGRAPHICAL DATA.

JURY:

Chairperson: Dr Matthias KOHLHAUER

Thesis Director: Pr Renaud TISSIER

Reviewer: Pr Alain FONTBONNE