



**HAL**  
open science

# Écotoxicité des antiparasitaires externes des familles des avermectines et des isoxazolines prescrits chez les carnivores domestiques : enquête auprès des auxiliaires vétérinaires relative à leurs connaissances et à leur capacité d'information des propriétaires

Maëline Rivallain

## ► To cite this version:

Maëline Rivallain. Écotoxicité des antiparasitaires externes des familles des avermectines et des isoxazolines prescrits chez les carnivores domestiques : enquête auprès des auxiliaires vétérinaires relative à leurs connaissances et à leur capacité d'information des propriétaires. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04781175

**HAL Id: dumas-04781175**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04781175v1>**

Submitted on 13 Nov 2024

**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 2024. - Thèse n° 63

**ÉCOTOXICITÉ DES ANTIPARASITAIRES EXTERNES  
DES FAMILLES DES AVERMECTINES ET DES  
ISOXAZOLINES PRESCRITS CHEZ LES CARNIVORES  
DOMESTIQUES : ENQUÊTE AUPRÈS DES  
AUXILIAIRES VÉTÉRINAIRES RELATIVE À LEURS  
CONNAISSANCES ET À LEUR CAPACITÉ  
D'INFORMATION DES PROPRIÉTAIRES**

**THÈSE**

pour l'obtention du diplôme d'État de

**DOCTEUR VÉTÉRINAIRE**

présentée et soutenue publiquement devant

l'UFR de Médecine de l'Université de Nantes

Le 27 septembre 2024

par

**Maëline, Monique, Irène RIVALLAIN**

Sous la direction de

**Mr. POULIQUEN**

Professeur en Pharmacie et Toxicologie, DVM, PhD, European Veterinary Specialist in Pharmacology and Toxicology  
Directeur des formations

Président du jury : Monsieur GUILLOT Jacques, Professeur en Dermatologie, Parasitologie et Mycologie

Membre du jury : Madame MORICEAU Meg-Anne, Chargée d'Enseignement et de Recherche  
Contractuelle en Toxicologie

Membre invité : Monsieur COURTY Benoit, Chef de l'Unité Expertise - Département Evaluation  
Scientifique Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV)



ANNÉE 2024. - Thèse n° 63

**ÉCOTOXICITÉ DES ANTIPARASITAIRES EXTERNES  
DES FAMILLES DES AVERMECTINES ET DES  
ISOXAZOLINES PRESCRITS CHEZ LES CARNIVORES  
DOMESTIQUES : ENQUÊTE AUPRÈS DES  
AUXILIAIRES VÉTÉRINAIRES RELATIVE À LEURS  
CONNAISSANCES ET À LEUR CAPACITÉ  
D'INFORMATION DES PROPRIÉTAIRES**

**THÈSE**

pour l'obtention du diplôme d'État de

**DOCTEUR VÉTÉRINAIRE**

présentée et soutenue publiquement devant

l'UFR de Médecine de l'Université de Nantes

Le 27 septembre 2024

par

**Maëline, Monique, Irène RIVALLAIN**

Sous la direction de

**Mr. POULIQUEN**

Professeur en Pharmacie et Toxicologie, DVM, PhD, European Veterinary Specialist in Pharmacology and Toxicology  
Directeur des formations

Président du jury : Monsieur GUILLOT Jacques, Professeur en Dermatologie, Parasitologie et Mycologie

Membre du jury : Madame MORICEAU Meg-Anne, Chargée d'Enseignement et de Recherche  
Contractuelle en Toxicologie

Membre invité : Monsieur COURTY Benoit, Chef de l'Unité Expertise - Département Evaluation  
Scientifique Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV)

## Département **BPSA** Biologie, Pathologie et Sciences de l'Aliment

Responsable : **Emmanuel JAFFRES** – Adjointe : **Frédérique NGUYEN**

Pharmacologie et Toxicologie	Jean-Claude DESFONTIS (Pr) Yassine MALLEM (Pr) Hervé POULIQUEN (Pr)	Antoine ROSTANG (MC) Meg-Anne MORICEAU (CERC) Martine KAMMERER (PR émérite) Marc GOGNY (Pr émérite)
Physiologie fonctionnelle, cellulaire et moléculaire	Jean-Marie BACH (Pr) Lionel MARTIGNAT (Pr) Julie HERVE (MC HDR) Grégoire MIGNOT (MC)	Solenn GAUVAUD (CERC)
Histologie et anatomie pathologique	Marie-Anne COLLE (Pr) Jérôme ABADIE (MC)	Laetitia JAILLARDON (MC) Frédérique NGUYEN (MC)
Biochimie alimentaire industrielle	Carole PROST (Pr) Joëlle GRUA (MC)	Clément CATANEO (MC) Alix KHALIL (MC) Laurent LE THUAUT (MC)
Microbiotech	Hervé PREVOST (Pr) Géraldine BOUE (MC) Nabila HADDAD (MC HDR) Emmanuel JAFFRES (MC HDR)	Mathilde MOSSER (MC) Boris MISERY (MC) Raouf TAREB (MC) Quentin PRUVOST (CEC)
PACENV = VET1	Eléonore BOUGUYON (PRAG) Nicolas BROSSAUD (PRAG)	Charlotte MOCQUARD (PRAG) Aurore CALVEL (PRAG)

## Département **SAESP** Santé des Animaux d'Élevage et Santé Publique

Responsable : **Raphaël GUATTEO** – Adjoint : **Jean-Michel CAPPELIER**

Élevage, nutrition et santé des animaux domestiques	Nathalie BAREILLE (Pr) François BEAUDEAU (Pr) Christine FOURICHON (Pr)	Juan Manuel ARIZA CHACON (MC) Ségolène CALVEZ (Pr) Aurélien MADOUASSE (MC HDR) Nora NAVARRO-GONZALES (MC)
Infectiologie	Alain CHAUVIN (Pr) Emmanuelle MOREAU (Pr) Nathalie RUVOEN-CLOUET (Pr) Pauline MAISONNASSE (CERC)	Albert AGOULON (MC) Suzanne BASTIAN (MC) Léa LOISEL (AERC) Kenny OBERLE (MC) Nadine RAVINET (MC)
Médecine des animaux d'élevage	Catherine BELLOC (Pr) Christophe CHARTIER (Pr émérite) Raphaël GUATTEO (Pr) Anne RELUN (MC)	Sébastien ASSIE (MC) Isabelle BREYTON (MC) Mily LEBLANC MARIDOR (MC) Maud ROUAULT (AERC)
Hygiène et qualité des aliments	Jean-Michel CAPPELIER (Pr) Louis DELAUNAY (CERC) Bruno LE BIZEC (Pr) Marie-France PILET (Pr)	Sofia STRUBBIA (MC)

## Département **DSC** Sciences cliniques

Responsable : **Catherine IBISCH** – Adjoint : **Marion FUSELLIER**

Anatomie comparée	Eric BETTI (MC) Claude GUINTARD (MC) Margarida RIBEIRO DA SILVA NEUNLIST (MC Stagiaire)	
Pathologie chirurgicale et anesthésiologie	Eric AGUADO (Pr) Olivier GAUTHIER (Pr) Eric GOYENVALLE (MC HDR)	Pierre MAITRE (MC) Caroline TESSIER (MC) Gwénola TOUZOT-JOURDE (MC) Claire DEFOURMESTRAUX (MC)
Dermatologie, parasitologie des carnivores et des équidés, mycologie	Jacques GUILLOT (Pr) Emmanuel BENSIGNOR (Pr Ass)	Sabrina VIEU (AERC) Maria Dolores SANCHEZ (AERC)
Médecine interne, imagerie médicale et législation professionnelle vétérinaire	Anne COUROUCE (Pr) Jack-Yves DESCHAMPS (Pr) Françoise ROUX (Pr) Juan HERNANDEZ-RODRIGUEZ (Pr Ass) Nora BOUHSINA (MC)	Nicolas CHOUIN (MC) Amandine DRUT (MC) Marion FUSELLIER-TESSON (Pr) Catherine IBISCH (MC) Aurélia LEROUX (MC) Odile SENECA (MC)
Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Jean-François BRUYAS (Pr) François FIENI (Pr)	Djemil BENCHARIF (Pr) Lamia BRIAND (Pr)

## Département **GPA** Génie des procédés alimentaires

Responsable : **Sébastien CURET-PLOQUIN** – Adjointe : **Vanessa JURY**

Lionel BOILLEREAUX (Pr) Sébastien CURET-PLOQUIN (Pr) Marie DE LAMBALLERIE (Pr) Francine FAYOLLE (Pr) Michel HAVET (Pr)	Alain LEBAIL (Pr) Olivier ROUAUD (Pr) Kévin CROUVISIER-URION (MC) Vanessa JURY (Pr) Emilie KORBEL (MC)	Jean-Yves MONTEAU (MC HDR) Eve-Anne NORWOOD (MC) Raphaël PORYLES (MC) Laurence POTTIER (MC) Cyril TOUBLANC (MC)
PAC-ING	Cyril Gaillard (PCEA)	

## Département **MSC** Management, statistiques et communication

Responsable : **Samira ROUSSELIERE** – Adjointe : **Véronique CARIOU**

Mathématiques, statistiques, informatique	El Mostafa QANNARI (Pr émérite) Chantal THORIN (PRAG) Evelyne VIGNEAU (Pr) Jean-Michel GALHARRET (MC stagiaire)	Véronique CARIOU (Pr) Benjamin MAHIEU (MC) Michel SEMENOU (MC)
Economie, gestion, législation	Pascal BARILLOT (MC) Ibrahima BARRY (MC) Florence BEAUGRAND (MC) Sibylle DUCHAINE (MC)	Jean-Marc FERRANDI (Pr) Sonia MAHJOUR (MC) Samira ROUSSELIERE (MC) Christophe PAPINEAU (Ens. Cont.)
Langues et communication	Marc BRIDOU (PLPA) David GUYLER (Ens. Cont.) Nathalie GOODENOUGH (PCEA) Patricia JOSSE (Ens. Cont.)	Shaun MEEHAN (Ens. Cont.) Linda MORRIS (PCEA) Ian NICHOLSON (ENS. Cont.)

Pr Ag : Professeur Agrégé, Pr : Professeur, MC : Maître de Conférence, MCC : MC contractuel,  
PLPA : Professeur Lycée Professionnel Agricole, PCEA : Professeur Certifié Enseignement Agricole,  
HDR : Habilité à Diriger des Recherches, CERC : Chargé d'Enseignement et de Recherche Contractuel, Ens. Cont. :  
Enseignant Contractuel

La reproduction d'extraits de cette thèse est autorisée avec mention de la source. Toute reproduction partielle doit être fidèle au texte utilisé. Cette thèse devra donc être citée en incluant les éléments bibliographiques suivants :

- Nom et prénoms de l'auteur : Maëline RIVALLAIN
- Année de soutenance : 2024
- Titre de la thèse : Ecotoxicité des antiparasitaires externes des familles des avermectines et des isoxazolines prescrits chez les carnivores domestiques : enquête auprès des auxiliaires vétérinaires relative à leurs connaissances et à leur capacité d'information des propriétaires
- Intitulé du diplôme : Thèse de doctorat vétérinaire
- Université de soutenance : Faculté de Médecine de Nantes
- Ecole de soutenance : Oniris : Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de L'alimentation Nantes Atlantique
- Nombre de pages :167p

## TABLE DES MATIÈRES

Introduction générale.....	14
<b>I - Généralités sur l'écotoxicité.....</b>	<b>16</b>
<b>A- Contexte général de l'écotoxicologie.....</b>	<b>16</b>
<b>B- Historique et naissance du cadre réglementaire.....</b>	<b>18</b>
<b>C - Etudes et mesures de l'écotoxicité.....</b>	<b>21</b>
• C-1 - Les bioessais et microcosmes.....	22
• C-2 - Le terrain et les espèces sentinelles.....	24
• C-3 - La machinerie moléculaire et les bio marqueurs.....	26
• C-4 - Les modèles mathématiques.....	28
• C-5 - Le risque.....	30
<b>II - Réglementation autour de l'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments vétérinaires pour animaux de compagnie.....</b>	<b>35</b>
<b>A- Procédure AMM généralités.....</b>	<b>36</b>
<b>B- La toxicité dans le processus d'AMM.....</b>	<b>38</b>
• B-1 - Phase I.....	39
• B-2 - Phase II.....	40
<b>C- Remise en question concernant les médicaments vétérinaires pour animaux de compagnie.....</b>	<b>43</b>
<b>D- Discussion.....</b>	<b>45</b>
<b>III - Les antiparasitaires externes,.....</b>	<b>51</b>
<b>définitions et connaissances actuelles : Avermectines et Isoxazolines.....</b>	<b>51</b>
<b>A- Pourquoi s'intéresser aux antiparasitaires externes ?.....</b>	<b>51</b>
<b>B- Caractérisation des Avermectines et des Isoxazolines.....</b>	<b>55</b>
• B-1- Avermectines.....	55
Propriétés physico-chimiques et comportements dans les milieux.....	58
Pharmacocinétique.....	60
Mode d'action.....	61
• B-2 - Les isoxazolines.....	63
Propriétés physico-chimiques et comportements dans les milieux.....	64
Pharmacocinétique.....	65
Mode d'action.....	66
<b>C- Impacts environnementaux.....</b>	<b>67</b>
• C-1- Avermectines.....	69
Ivermectine et abamectine.....	69
Sélamectine.....	71



Eprinomectine.....	72
● C-2 - Isoxazolines.....	73
Fluralaner.....	73
Afoxolaner.....	74
Sarolaner.....	74
● C-3 - Les effets cocktails.....	75
<b>IV - Enquête auprès des ASV - Connaissances de l'impact environnemental des antiparasitaires externes, intérêt et capacité d'information.....</b>	<b>78</b>
<b>A- Matériels et Méthodes.....</b>	<b>79</b>
● A-1 - Elaboration.....	79
● A-2 - Types de variables.....	82
● A-3 - Hypothèses.....	82
● A-4 - Diffusion.....	83
● A-5 - Méthodes statistiques.....	83
<b>B- Résultats.....</b>	<b>84</b>
● B-1 - Données brutes.....	84
Bilan des résultats bruts.....	89
● B-2 - Etudes statistiques.....	94
Khi-deux.....	94
Les graphiques de l'ACM.....	99
<b>C-Analyse critique.....</b>	<b>108</b>
● C-1 - Le canal de diffusion et les réponses collectées.....	108
● C-2 - Choix des questions.....	109
● C-3 - Biais.....	111
<b>V - Discussion générale et perspectives.....</b>	<b>114</b>
<b>A- Prise de conscience et rôle des professionnels.....</b>	<b>114</b>
● A-1 - Ignorance et sensibilisation.....	114
Les utilisateurs.....	114
Les autorités compétentes.....	115
● A-2 - Rôle et remise en question des professionnels.....	118
Les ASV.....	118
Les vétérinaires.....	118
<b>B- Emploi raisonné.....</b>	<b>119</b>
● B-1- Avant de traiter.....	119
Les huiles essentielles.....	119
L'action mécanique et la surveillance.....	120
● B-2 - Traiter.....	121
Traitement raisonné.....	121
Respect des consignes et choix de la forme galénique adaptée.....	123

Evolution des traitements.....	125
• B-3 - Après avoir traité.....	127
<b>C- L'accès aux antiparasitaires.....</b>	<b>127</b>
<b>D- Résistance et One health.....</b>	<b>130</b>
• D-1 -Phénomène de résistance.....	130
• D-2 - Importance pour la santé humaine.....	133
• D-3 - Rôle de la pharmacovigilance.....	134
 <b>Conclusion générale.....</b>	 <b>137</b>
 <b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	 <b>141</b>
 <b>ANNEXES.....</b>	 <b>155</b>
ANNEXE 1: Arbre décisionnel procédure d'obtention AMM (EMA 2016).....	155
ANNEXE 2 : Tableau des spécialités présentes sur le marché français contenant au moins une avermectine ou isoxazoline (ANSES Index des RCP- (ANSES 2024)).....	156
ANNEXE 3 : Espèces cibles des principales ivermectines ou avermectines des antiparasitaires externes des carnivores domestiques.....	157
ANNEXE 4 : Questionnaire destiné aux Auxiliaires Spécialisés Vétérinaires.....	158
ANNEXE 5 : Codes utilisés sur le logiciel R concernant les tests statistiques réalisés.....	163
ANNEXE 6 : Résultats bruts du questionnaire.....	164

## TABLE DES ILLUSTRATIONS - Figures

Figure 1: Notion de bioamplification et bioaccumulation d'une substance dans le réseau trophique (Van Der Hoop 2013).....	18
Figure 2: Place et enjeux des organismes vivants dans les différents niveaux d'organisation biologiques (Lecomte 2021).....	25
Figure 3: Méthodologie de classification du risque en fonction de l'exposition (fréquence) et du danger (gravité)(d2X Expertise 2023).....	31
Figure 4: Différentes étapes des procédures lors de la phase I dans le processus décisionnel d'AMM pour un médicament vétérinaire.(Imbs-Viallet 2008).....	40
Figure 5 : Représentation non exhaustive des voies de contamination environnementales à la suite de l'application ou l'administration d'un antiparasitaire externe (De Souza, Guimarães 2022).....	54
Figure 6 : Développement des Avermectines sur le marché (De Souza, Guimarães 2022).....	56
Figure 7: Structure chimique de l'ivermectine (Bruxaux 2013).....	57
Figure 8: Base structurale du noyau isoxazole commun aux isoxazolines (Lesieur 2017).....	64
Figure 9: Voies de répartition dans l'environnement des substances antiparasitaires appliquées ou administrées à un chien (Diepens et al. 2023).....	66
Figure 10: Biodiversité des sols et interdépendance entre les organismes vivants (Vincent, Auclerc, Leyval 2022).....	68
Figure 11: Part des différentes modalités du moment de formation des ASV.....	85
Figure 12: Part des différentes modalités de la structure d'exercice.....	86
Figure 13 :Comparaison de la représentativité des répondants avec la répartition des secteurs d'activités des structures vétérinaires en 2022 (ANSES 2023).....	90
Figure 14: Graphique représentant la part des ASV se souvenant ayant reçu des enseignements sur l'impact des molécules vétérinaires au cours de la formation (en bleu) et la part des ASV n'ayant pas de souvenir de ce type d'enseignement (en rouge).....	92
Figure 15: Analyse multivariée (Les variables supplémentaires sont X1 X12 X3 X4).....	100

Figure 16: Analyse multivariée (les variables supplémentaires sont X3 X4 X5 X6 X10).....	102
Figure 17: Analyse multivariée (la variable supplémentaire est X12).....	103
Figure 18: Analyse multivariée (les variables supplémentaires sont X1,X3, X4).....	104
Figure 19: Analyse multivariée (les variables supplémentaires sont X5 X6 X7 X8 X9 X10 X11).....	105
Figure 20: Analyse multivariée (les variables supplémentaires sont X4 X5 X6 X7 X9 X10 X11).....	106
Figure 21 :Analyse multivariée (les variables supplémentaires sont X3 X5 X6 X7 X9 X10 X11).....	107
Figure 22: Infographie des bonnes pratiques d'utilisations des anti-parasitaires externes à destination des utilisateurs (ANSES 2022b).....	116

## TABLE DES ILLUSTRATIONS - Tableaux

Tableau (I):Classification de la famille des lactones macrocycliques (Lesieur 2017).....	57
Tableau (II): Exemple d'étude d'écotoxicité basée sur la DL50 appliqué à deux types de lactones macrocycliques ivermectine et abamectine sur 3 espèces non cibles.(Halley, VandenHeuvel, Wislocki 1993).....	70
Tableau(III) : Résultat des proportions de ventes réalisées par les ASV répondants concernant les traitements antiparasitaires externes des chiens et des chats contenant au moins une avermectine ou une isozaxoline.....	86
Tableau (IV) : Lien de dépendance par le test du Khideux entre le moment de formation et la notion d'écotoxicité des médicaments vétérinaires sur le lieu de travail.....	94
Tableau (V) : Lien de dépendance par le test du Khideux entre le type de structure et les variables concernant l'écotoxicité des médicaments vétérinaires dans les programmes de formation et sur le lieu de travail.....	95
Tableau (VI) : Lien de dépendance par le test du Khideux entre différentes variables concernant les connaissances en écotoxicité des médicaments vétérinaires (questions X5 à X11).....	97
Tableau (VII) : Évènements indésirables déclarés en 2022 dans le cadre de la pharmacovigilance (ANSES 2023).....	135

## TABLE DES ABREVIATIONS

**ACM** : Multiple correspondance analysis = Analyse des correspondances multiples

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché

**ANMV** : Agence nationale du médicament vétérinaire

**ANSES** : Agence nationale de la sécurité alimentaire et de la santé

**APE** : Antiparasitaire externe

**ASV** : Auxiliaire spécialisé vétérinaire

**ATU** : Autorisation temporaire d'utilisation

**CE50** : Concentration efficace 50 = concentration d'exposition permettant l'observation de l'effet chez 50% des individus dans une population donnée après un temps d'exposition donné

**CL50** : Concentration létale 50 = concentration d'exposition entraînant 50% de létalité dans une population donnée après un temps d'exposition donné

**CLCV** : Consommation, logement et cadre de vie. Association nationale de défense des consommateurs et usagers à but non lucratif

**CME0** : Concentration minimale avec effets observés

**CNIL** : Commission nationale de l'informatique et des libertés

**CNRS** : Centre national de la recherche scientifique

**CSE0**: Concentration sans effet observé

**CVMP** : Committee for veterinary medicinal products = Comité des médicaments vétérinaires

**DEB** : Dynamic Energy Budgets

**DL50** : Dose létale 50 = dose d'exposition entraînant 50% de létalité dans une population donnée après un temps d'exposition donné

**DT50** : Taux de dégradation = durée nécessaire pour que 50% d'une substance soit dégradée

**EMA** : European medicines agency = Agence européenne du médicament

**EPAR** : Rapport public européen d'évaluation

**ESCCAP** : European Scientific Counsel Companion Animal Parasites = Conseil scientifique européen des parasites des animaux de compagnie

**GABA** : Acide  $\gamma$ -aminobutyrique

**IFREMER** : Institut français de recherche pour l'exploitation de la mer

**INRAE** : Institut national de la recherche agronomique

**IRAC** : Insecticides Resistance Action Committee = Comité d'action sur la résistance aux insecticides

**Kow** : Coefficient de partage octanol/eau

**LGIC** : Ligand gated ion channels

**LMR** : Limites maximales de résidus

**NOEC** : Concentration maximale sans effet observé

**OCDE** : Organisation internationale de coopération et de développement économique

**OIE** : Office Internationale des Epizooties

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**OMSA** : Organisation mondiale de la santé animale

**ONG** : Organisation non gouvernementale

**PASS** : Prediction of Activity Spectra for Substances = Prédiction des spectres d'activité des substances

**PBT** : Persistante, bioaccumulable, toxique

**PEC** : Predicted Environmental Concentration = Concentration prévisible dans l'environnement

**PFAS** : per- et polyfluoroalkyles

**PNEC** : Predicted No Effect Concentration = Concentration prédite sans effet

**PNETOX** : Programme national d'écotoxicologie

**qPCR** : Réaction en chaîne par polymérase quantitative

**QSAR** : Quantitative structure-property relationship = Relation quantitative structure-propriété

**RCP** : Résumé caractéristique du produit

**REACH** : Registration, Evaluation, Authorization and restriction of CHemicals = Enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des substances chimiques

**SAVSNET** : Small Animal Veterinary Surveillance Network = Réseau de surveillance vétérinaire des petits animaux

**SEEE** : Système d'évaluation de l'état des eaux

**VICH** : International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products = Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'enregistrement des médicaments vétérinaires

**vPvB** : Very persistent and very bioaccumulative = Très persistante et très bioaccumulable



# Introduction générale

*Alors que l'utilisation des pesticides à large échelle, à la fin du siècle dernier, entraînait déjà des interrogations quant à leurs impacts environnementaux, le nombre grandissant d'animaux de compagnie, l'utilisation d'antiparasitaires et l'intérêt de plus en plus important pour leur santé alerte.*

*En effet, les antiparasitaires, présents sur le marché, sont des produits issus, pour la plupart, de la chimie des pesticides.*

*Quels sont leurs impacts, quels sont les enjeux et les problématiques les concernant, comment la population est-elle sensibilisée, quels rôles pour les professionnels de la santé animale?*

L'infestation des carnivores domestiques par les ectoparasites est fréquente, c'est un motif de consultation courant et l'une des premières inquiétudes des propriétaires. Dans un contexte d'accroissement de la médecine vétérinaire tant par le nombre d'animaux, avec près de 23 millions de carnivores domestiques en France (*Modèles de business plan 2024*), que par le chiffre d'affaire du marché vétérinaire, il est légitime que les questions sur les conséquences des activités qui en découlent soient discutées.

La France occupe le haut du classement européen dans le domaine de la recherche et du développement du médicament vétérinaire. Elle détient, en 2020, plus de 3000

autorisations de mise sur le marché (*Modèles de business plan 2024*). La question des conséquences environnementales des pratiques vétérinaires est donc légitime à se poser. Cette étude s'intéresse à l'impact environnemental des antiparasitaires externes non fongiques et plus précisément des molécules vétérinaires de la famille des avermectines et des isoxazolines.

Les antiparasitaires externes permettent de lutter contre les arthropodes nuisibles. De par leur mode d'action, ils peuvent être néfastes pour l'homme, les animaux et l'environnement. Cet impact environnemental est, chaque jour, évalué par le travail des écotoxicologues. Ils tentent de souligner les conséquences des substances thérapeutiques sur les espèces non cibles présentes dans les milieux en contact avec ces substances et leurs comportements dans les différents substrats. Dans un contexte où l'écosystème est défini comme un tout à l'équilibre qui change et s'adapte en continu, qu'arrivera-t-il si une substance toxique brise les interrelations complexes des organismes régnant dans ce milieu ?

Ce travail cadre dans la première partie le contexte global de l'étude de l'écotoxicologie, les outils et méthodes ainsi que la notion d'écosystème. Dans la seconde partie une attention particulière sera donnée à la réglementation concernant les procédures d'AMM (Autorisation de mise sur le marché) faisant référence à la toxicologie. Un point sur les caractéristiques et modes d'action des avermectines et des isoxazolines ainsi qu'un bilan non exhaustif des études écotoxicologiques réalisées feront l'objet d'une troisième partie. La suite de l'étude portera sur le questionnaire diffusé aux ASV (Auxiliaires spécialisés vétérinaires) avec une analyse statistique des résultats dans le but de mettre en évidence leur intérêt et leur capacité d'information des propriétaires.

Enfin, une discussion large permettra de souligner les perspectives d'évolution, les enjeux futurs au sujet de l'impact environnemental des pratiques vétérinaires lié à l'usage des antiparasitaires externes des animaux de compagnie.



# Généralités sur l'écotoxicité

## A- Contexte général de l'écotoxicologie

Il est possible de définir la **toxicité** comme, la qualité d'une substance qui, placée une ou plusieurs fois au contact d'un organisme vivant, entraîne dans l'immédiat ou après une phase de latence des effets défavorables passagers ou durables nuisant à la santé et suivant leur intensité pouvant entraîner la mort.

Cette définition peut être adaptée lorsque la toxicité de la substance est analysée à l'échelle de l'environnement dans lequel cette substance est retrouvée; on parle alors d'écotoxicité.

**L'écotoxicologie** a pour objectifs d'étudier l'impact de polluants naturels ou artificiels sur la faune et la flore et leurs modalités de contamination des milieux. La substance, sous produit de l'activité humaine, est dite polluante dès qu'elle va modifier ou altérer un ou plusieurs critères caractérisant le milieu (abondance des espèces, constitutions physico chimiques...) Le but est de prévoir les comportements et effets futurs d'une substance polluante à court terme et à long terme; c'est l'écologie prédictive. L'évaluation du risque basé sur différents leviers est donc au cœur des préoccupations des écotoxicologues. La dangerosité d'une substance est évaluée par les études de toxicité et dépend, en partie, de ses propriétés physico-chimiques. La probabilité d'exposition est également prise en compte en fonction de

la quantité de la substance, du type de milieu, des paramètres physico-chimiques, de la répartition des espèces... Cette notion de risque et de danger sera abordée en détail un peu plus loin.

A partir du moment où l'on s'intéresse à l'environnement, à la répartition et à la bonne santé des populations qui l'occupe, la notion de niche écologique est fondamentale.

La niche écologique d'une espèce peut être représentée comme la probabilité de survie de cette espèce à l'intérieur d'un espace qui regroupe toutes les relations que cette espèce va entretenir avec son habitat, et avec les autres espèces. Si cette niche écologique est modifiée par la présence d'un polluant ou d'un quelconque stress alors l'ensemble de l'habitat est déséquilibré.

Les substances vétérinaires ou leurs métabolites, qui seront présentées un peu plus tard, sont susceptibles d'avoir une influence sur les espèces d'un milieu donné et sont donc considérées comme un stress.

Une fois métabolisées, les molécules des médicaments vétérinaires se retrouvent dans diverses matrices environnementales comme le sol ou l'eau par différents processus illustrés tout au cours de ce travail. Elles peuvent, par exemple, se retrouver dans les sécrétions de l'animal traité par la substance thérapeutique. Elles peuvent également être en contact direct avec l'environnement lorsque les substances sont appliquées en spot on car elles sont présentes sur les poils. Elles deviennent alors des polluants (substance qui contamine un milieu) avec de potentielles répercussions sur les espèces présentes. Ces espèces sont donc en contact avec la substance ou ses métabolites de façon non contrôlée c'est -à-dire sans que l'Homme l'ait décidé et le maîtrise directement. Ce sont des espèces non cibles. Elles sont comptées par centaines, on peut citer les mollusques filtreurs, les vertébrés aquatiques, les insectes coprophages et autres invertébrés appartenant à la pédofaune qui participent au renouvellement, à la décomposition puis la réutilisation de la matière organique.

Par ingestion de leur proie ou par l'exposition environnementale directe les espèces non cibles vont enfermer la substance active, celle-ci va s'accumuler avec le temps et peut devenir nocive, ce principe est la bioconcentration ou bioaccumulation.

Un second phénomène suit alors cette première relation entre la molécule et les espèces non cibles. A chaque niveau du réseau trophique, représenté via la figure 1, la substance va s'accumuler et se concentrer dans le prédateur qui consomme sa proie avec, à la base du réseau, les proies les plus vulnérables et les plus petites qui sont bien souvent les espèces non cibles. On parle de bioamplification (biomagnification en anglais)

## Bioaccumulation

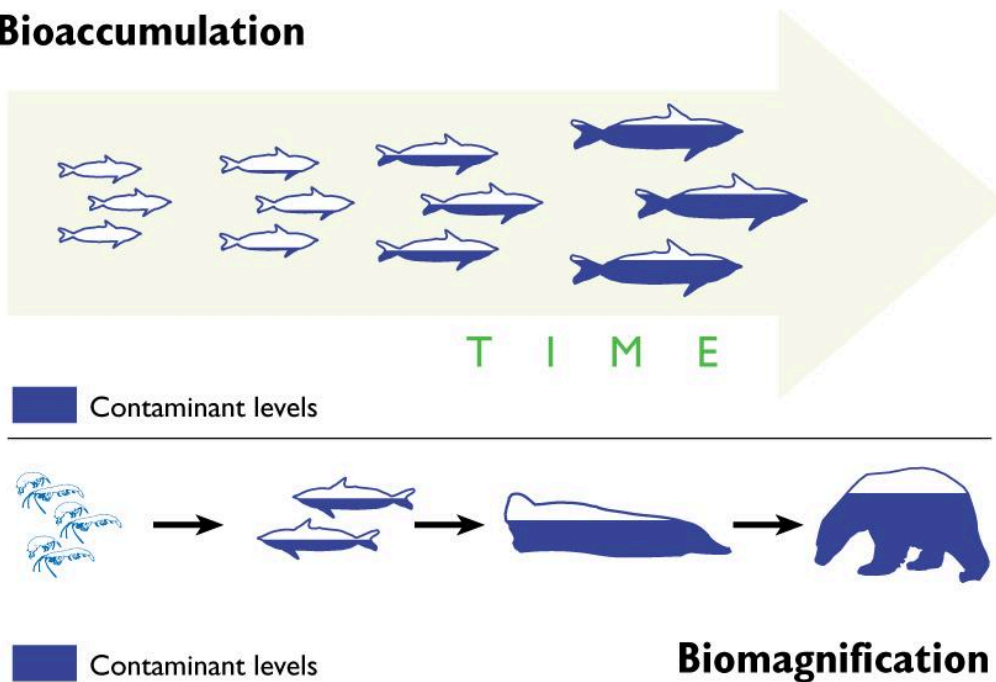


Figure 1: Notion de bioamplification et bioaccumulation d'une substance dans le réseau trophique (Van Der Hoop 2013)

Les études d'écotoxicologie qui découlent de ces phénomènes ont pour objectif d'évaluer le risque d'apparition d'effets indésirables sur les espèces non cibles dans le but d'autoriser ou non l'utilisation du polluant donné à large échelle. Ces études ne se restreignent pas qu'à la médecine vétérinaire et sont réalisées pour l'ensemble des polluants issus de l'industrie en globalité (hydrocarbures, métaux lourds, pesticides, produits cosmétiques.....).

## B- Historique et naissance du cadre réglementaire

L'écotoxicologie est une discipline récente, elle est née des observations faites sur le terrain quant aux conséquences des polluants d'origine artificielle ou d'agents naturels modifiés sur

les écosystèmes. Cette notion est apparue au milieu du XX<sup>ème</sup> siècle. Avant, il n'existait aucune considération de l'activité humaine sur les écosystèmes. René Truhaut et Jean Michel Jouany ont tenu des rôles primordiaux dans la naissance de l'écotoxicologie à l'échelle internationale, notamment en prononçant pour la première fois le mot *écotoxicologie* à Stockholm en 1969 lors d'une conférence sur l'environnement (Vasseur, Masfaraud, Blaise 2021).

Dès les années 60, des directives sur la classification et l'étiquetage des substances toxiques sont mises en place (Ministère de la Transition Écologique et de la Cohésion des Territoires 2018). Depuis, des centaines d'autres directives, lois, études, ont été réalisées et rédigées. Au début, les études portaient sur les substances principalement issues de l'industrie dite *métallique* avec les métaux lourds notamment, les hydrocarbures.. puis les études se sont tournées vers les pesticides.

Depuis quelques décennies, les autorités à tous niveaux, régionaux, nationaux, européens, internationaux lancent des projets et des groupes de travail ayant pour but de fixer les objectifs, normes, directives et la démarche à tenir concernant cette nouvelle discipline. Il est impossible de citer tous les projets qui ont alimenté la documentation actuelle sur l'écotoxicologie mais quelques exemples peuvent être soulignés.

Ce sont dans les années 70 que les premières études de la qualité de l'eau commencent. Il faudra attendre les années 2000 pour que la pratique et les méthodes d'analyses soient homogénéisées à l'échelle européenne. La Directive 2000/60/CE du Parlement européen, nommée Directive Cadre sur l'Eau (Union européenne 2000) considère que "L'eau n'est pas un bien marchand comme les autres mais un patrimoine qu'il faut protéger, défendre et traiter comme tel". Dans cette directive, un bon nombre de notions sont éclaircies et définies comme le *bon état écologique* ou encore la *norme de qualité environnementale* caractérisée comme "la concentration d'un polluant ou d'un groupe de polluants dans l'eau, les sédiments ou le biote qui ne doit pas être dépassée, afin de protéger la santé humaine et l'environnement" (Union européenne 2000). De cette directive en ressort le système d'évaluation de l'état des eaux SEEE.

En 1996, est créé, en France, sous tutelle du ministère chargé de l'écologie, le programme national d'écotoxicologie nommé PNETOX ayant pour objectif d'éclairer les pouvoirs publics

sur les impacts et la gestion des polluants. En effet, il a paru rapidement essentiel d'encadrer les pratiques d'utilisation des substances afin de gérer leur fabrication, leur contrôle, leur devenir. Les autorités à l'échelle nationale, européenne et internationale ont réagi et des instances se sont créées. Afin que les lois et directives se construisent de façon cohérente, il a fallu se baser sur des données scientifiques nouvelles et fiables. L'évaluation du risque est donc devenue une nécessité et a été détaillée dans les années 90.

Depuis la fin des années 90, le PNETOX publie des rapports et des colloques de restitution concernant divers domaines, par exemple sur les méthodes de recherches en écotoxicologie. Le PNETOX s'appuie entre autres sur le règlement REACH n°1907/2006 (Registration, Evaluation, Authorization and restriction of CHemicals) entré en vigueur en 2007 (Union européenne 2007). Ce règlement encadre le recensement et le contrôle des substances chimiques présentes sur le marché européen. Les substances PBT (persistantes, bioaccumulables, toxiques) et vPvB (very persistent and very bioaccumulative) sont par exemple visées (Ministère de la Transition Écologique et de la Cohésion des Territoires 2018). Le Grenelle de l'environnement fondé en France en 2007 introduit la notion de *santé environnementale*. Ce comité a pour but de faire rencontrer l'ensemble des acteurs (ONG, collectivités..) et de fixer les objectifs environnementaux et climatiques du pays.

Ces exemples prouvent la prise de conscience autour du sujet de l'impact des activités humaines sur les milieux qui nous entourent et qui nous sont vitaux. Il est aujourd'hui reconnu qu'il n'existe plus d'écosystèmes exempts de traces d'activités de l'homme.

Aujourd'hui de nombreux et prestigieux instituts et laboratoires mènent des recherches en écotoxicologie comme l'IFREMER (Institut français de recherche pour l'exploitation de la mer), le CNRS (Centre national de la recherche scientifique) ou encore l'INRAE (Institut national de la recherche agronomique). Ces instituts œuvrent au service des industries et informent les autorités afin de mettre en place des lignes de conduite et afin de mettre à jour les textes et directives pour limiter l'impact des divers polluants.

Les règles en vigueur concernant les médicaments vétérinaires seront abordées dans une seconde partie.

## C - Etudes et mesures de l'écotoxicité

Le concept de santé environnementale ou santé de l'écosystème, est apparu depuis quelques années. La question clef est de savoir sur quoi se baser pour définir un écosystème en bonne santé. A partir de cette interrogation il est paru nécessaire de disposer de propriétés mesurables qui donneront des indices représentatifs de cet état de santé (Babut et al. 2008).

Le but ultime est de protéger l'environnement des actions anthropiques, c'est-à-dire, dûes à l'activité humaine.

Parmi les milliers d'expérimentations réalisées dans le cadre de l'étude de l'impact environnemental des activités anthropiques, quelques-unes permettront, dans cette partie, d'illustrer les grands principes des tests d'écotoxicité.

La notion d'exposition d'une population à une substance donnée est particulièrement complexe car celle-ci dépend des organismes, des milieux et est difficilement généralisable. Il existe cependant un nombre important de tests biologiques standardisés mis en œuvre pour évaluer la toxicité d'une substance sur les milieux et organismes aquatiques et terrestres.

Une des notions primordiales à définir et à connaître avant de se lancer dans les études d'écotoxicité est la notion de biodisponibilité. En effet, elle permet indirectement d'évaluer sous quelle forme et à quelle quantité un médicament est éliminé par un organisme vivant. Ce critère évalue le taux et la vitesse d'absorption du principe actif d'un médicament ou d'un nutriment en fonction de son mode d'administration ou d'ingestion. Ces caractéristiques seront détaillées dans une prochaine partie concernant les molécules d'intérêt de cette thèse, les avermectines et les isoxazolines. Un large intérêt dans les études d'écotoxicité est également donné au devenir des substances dans les différents milieux (eau, sol, sédiments...). Cette étude du comportement dans les milieux est essentielle afin d'estimer la quantité de substances probablement en contact avec les organismes non cibles. Naturellement les études d'écotoxicité prennent en compte les caractéristiques



physico-chimiques des milieux (pH, porosité du sol, densité, granulométrie..) directement en relation avec le comportement des molécules dans ceux-ci.

- **C-1 - Les bioessais et microcosmes**

Les bioessais, c'est-à-dire les méthodes d'analyses qui mettent en œuvre des cellules, des organismes ou des communautés pour mesurer leurs réactions aux polluants présents dans l'environnement, se réalisent en laboratoire. Ces manipulations s'inspirent des méthodes utilisées dans les protocoles de toxicologie (Pery 2009). Une population homogène dans des conditions standardisées est exposée à une gamme de concentrations de toxiques et un effet sur cette population est évalué. A ce stade, la complexité des interactions entre espèces et la complexité de l'écosystème ne sont pas, ou peu, prises en compte (Pery 2009). Les environnements d'études respectent des conditions de température, d'hygrométrie, d'éclairage strictes et identiques entre les milieux essais et témoins. Ces environnements d'études sont dits contrôlés. Il est également essentiel que les espèces indicatrices (insectes, algues, vers...) vivent dans les mêmes conditions. Des microcosmes peuvent être construits dans le but de représenter un milieu contenant les espèces y vivant (par exemple un aquarium). Les crustacés (*Daphnia magna*), algues vertes (*Raphidocelis subcapitata*), vers de terre (*Eisenia fetida*) ou bactéries (*Vibrio fischeri*) sont des organismes largement utilisés dans les bioessais de toxicité. La daphnie est une espèce planctonique et est un des modèles d'étude le plus utilisé pour évaluer l'écotoxicité sur des espèces non cibles. Elle a un rôle très important dans le cycle des nitrates et des phosphates de l'eau. De plus, c'est une source d'alimentation importante pour de nombreuses espèces aquatiques ou semi-aquatiques. Le poisson zèbre (*Danio rerio*) est également une espèce largement utilisée dans les essais en laboratoire pour représenter les espèces vertébrées aquatiques. Ce poisson d'eau douce asiatique vit dans des cours d'eau peu profonds représentatifs des cours d'eau exposés aux molécules antiparasitaires des carnivores domestiques.

Les méthodes et la démarche à suivre sont différentes en fonction du but de l'analyse. La démarche sera différente s'il s'agit de mettre en évidence les effets d'une substance ou s'il

s'agit de mettre en évidence la pollution dans un sol par exemple. La durée du test est définie en amont ainsi que les critères qui seront évalués sur les modèles vivants (par exemple le taux de mortalité). Les résultats sont exprimés en un pourcentage d'effet observé par rapport à la population témoin.

Les biotests doivent respecter certaines règles, ils doivent être:

- Représentatifs du milieu et de la réalité
- Fiables, utilisables et applicables tout le temps
- Répétables et reproductibles n'importe où avec toujours les mêmes tendances de résultats
- Robustes c'est-à-dire basés sur des méthodes validées et faisables.

Des essais spécifiques sont mis en place pour appréhender le comportement des molécules dans un substrat et se basent notamment sur l'analyse des paramètres physico-chimiques de la substance donnée qui est le premier temps de l'étude. Cela permet d'évaluer ou d'anticiper le transport et la persistance de la substance dans le milieu. Par exemple, renseigner sur le comportement d'une molécule lors du processus de percolation de l'eau dans les sols (Lecomte 2022).

Les tests courts sur les organismes vivants, d'écotoxicité aiguë, permettent rapidement de mettre en évidence une molécule très toxique après une exposition unique. Les effets sont observés en 24 à 48 heures et c'est souvent la létalité qui est estimée.

Sur un temps plus long, l'écotoxicité d'une molécule sur les organismes non cibles peut s'évaluer après une exposition chronique. Le taux de croissance ou encore le développement embryonnaire et les performances de reproduction sont alors appréciés. Ce sont des effets sublétaux.

Afin de renforcer les études, les bioessais doivent être conduits sur différents organismes du milieu présents à différents niveaux de la chaîne trophique tout en condamnant le moins d'animaux possible dans le respect des bonnes pratiques de laboratoire et du bien-être animal.

Les bioessais et les études en laboratoire sous conditions contrôlées entraînent certaines limites. Il reste compliqué en laboratoire d'évaluer l'ensemble des effets cocktails des substances présentes à un moment donné dans un endroit donné. Le réalisme

environnemental est médiocre en raison de l'exposition en conditions contrôlées très différentes des conditions de terrain. Il est souvent nécessaire de faire de nombreux bioessais pour recueillir assez d'informations pour qualifier la toxicité d'une substance. Les bioessais hors microcosme ne prennent pas en compte les interactions entre espèces ou les effets trophiques. Enfin les bioessais ne prennent pas en compte l'aspect dynamique des milieux pouvant modifier la présence et la quantité d'une substance à un endroit donné. Une autre difficulté que rencontrent les scientifiques en charge de ces études, est le moyen financier et matériel. Comme il a été rappelé, les études d'écotoxicologie sont pertinentes si elles sont réalisées sur de longues périodes ce qui demande du temps et les bioessais sont alors coûteux.

Des alternatives se développent.

- **C-2 - Le terrain et les espèces sentinelles**

Les enquêtes directement réalisées sur le terrain donnent la possibilité de suivre la santé d'un milieu. En effet, les contraintes s'exerçant sur un milieu vont exercer une pression sur les organismes présents qui vont devoir s'adapter. Certaines espèces reflètent l'état du milieu par leur simple répartition ; on parle d'espèces sentinelles. Elles sont représentatives de l'état du milieu dans lequel elles vivent. Elles entrent dans le cadre de la surveillance biologique de l'environnement en ayant l'avantage d'intégrer l'influence de multiples paramètres : les conditions du milieu, les polluants, les interactions entre espèces... Ces sont des espèces confrontées à un ou plusieurs stress, fréquemment collectées et analysées afin d'évaluer les risques et l'état de santé d'un milieu (Amiard, Amiard-Triquet 2008). Elles sont des bioindicateurs permettant de révéler précocement la présence d'un polluant à un endroit donné. Les espèces sentinelles sont sélectionnées en fonction de leur mode de vie et de leur capacité à répondre ou à exprimer un effet. Les mollusques filtreurs, par exemple, sont de très bons candidats car ils sont facilement en contact avec le polluant aquatique de par leur activité de filtration perpétuelle. Les effets biologiques sont évaluables relativement facilement de par leur mode de vie fixe. Leur présence au bas niveau de l'écosystème en fait un élément de choix car cela permet d'illustrer également le phénomène de bioaccumulation. En résumé, une espèce sentinelle doit pouvoir exprimer des modifications

biologiques et son adaptation au stress doit permettre de prévoir la dynamique des populations.

Le choix réside également sur la facilité de récolte ou d'élevage en laboratoire mais les espèces choisies doivent également être représentatives du milieu ; la sédentarité est donc un critère important. Une espèce sentinelle est considérée comme toute espèce permettant d'alerter sur un dysfonctionnement ou un déséquilibre du milieu comme l'illustre la [figure 2](#). Elles se placent notamment à l'échelle de la population afin d'apprécier la dynamique de celle-ci. Les effets observés sur les espèces sentinelles doivent pouvoir être extrapolés le plus possible aux autres espèces du milieu malgré les différents niveaux de sensibilité et de tolérance. La sélection unique d'une espèce sentinelle est donc utopique. Il est préférable de sélectionner un ensemble d'espèces le plus représentatif des différents effets et interactions du milieu.



Figure 2: Place et enjeux des organismes vivants dans les différents niveaux d'organisation biologiques (Lecomte 2021)

La [figure 2](#) illustre les différents niveaux de répartition des individus et l'importance capitale des espèces sentinelles de par leur capacité à témoigner d'un stress biotique, c'est-à-dire ce qui relève du vivant, par exemple l'arrivée d'une espèce invasive. Les stress

abiotiques font référence au non-vivant par exemple un événement climatique ou une pollution.

Voyons cela comme un signal d'alerte : une espèce sentinelle en déclin déclenche, pour les spécialistes, un signal d'alerte sur l'état du milieu. Les espèces non cibles comme évoquées dans la partie précédente permettent, elles, d'évaluer la pollution à l'échelle d'un organisme. Sur le terrain, des analyses des sols, des cours d'eau et des espèces sentinelles sont régulièrement réalisées par les autorités compétentes. Elles entrent, pour certaines d'entre elles, dans un cadre réglementaire. Ainsi ces analyses intègrent également le cadre de la biosurveillance. En France, comme chez les voisins européens, les systèmes d'évaluation des cours d'eau et des sols permettent l'appréciation du bon état écologique du milieu. Celui-ci est atteint quand les composés chimiques analysés ne dépassent pas les normes de qualité environnementale établies à partir des études d'écotoxicité.

Il est admis que les études sur les milieux aquatiques sont plus développées et encadrées tant par l'analyse de l'eau que par l'utilisation des espèces sentinelles aquatiques. A l'avenir, les études concernant le sol devraient pouvoir faire naître un cadre réglementaire commun.

- **C-3 - La machinerie moléculaire et les bio marqueurs**

Un biomarqueur est une réponse biologique quantifiable suite à un stress environnemental (Voisin et al. 2023). Les changements observés ou mesurés au niveau moléculaire, biochimique, cellulaire, physiologique révèlent l'exposition présente ou passée d'un individu. En voici quelques exemples : activité enzymatique, expression de gènes ou paramètres physiologiques. Ainsi ils donnent une réelle idée de l'état de santé de l'individu ayant été en contact avec une substance polluante. Le stress fait référence à la fois aux changements naturels des facteurs d'un milieu mais aussi aux changements anthropogéniques du milieu. La [figure 2](#) illustre également la place des biomarqueurs dans l'échelle d'évaluation du milieu. Ces biomarqueurs ont l'avantage d'être des marqueurs précoces des modifications sur les espèces vivantes. La modification de l'expression génétique est l'une des modifications les plus précoces permettant de détecter les effets de façon sensible. Les biomarqueurs moléculaires illustrent la réponse cellulaire à un stress. Pour mieux interpréter

une réponse biologique à un stress, un large nombre de biomarqueurs est idéal; cependant ces études peuvent être coûteuses (Lecomte 2022).

Des kits de tests moléculaires ont été mis au point permettant l'analyse de dizaine de biomarqueurs en une seule analyse, c'est un gain de temps non négligeable et c'est aussi très utile quand la quantité d'échantillon biologique est limitée.

Des études moléculaires sur des truites des rivières ont récemment mis en évidence des effets sublétaux de pesticides. Une maturité sexuelle retardée et une perturbation endocrinienne ont été mises en évidence chez des truites issues de sites fortement pollués en pesticides (Voisin et al. 2023).

Une des méthodes la plus utilisée est la réaction en chaîne par polymérase quantitative qPCR. Le matériel génétique issu de différents tissus de l'échantillon subit différentes étapes de transcription et la présence d'amorces caractéristiques des biomarqueurs va permettre l'expression génétique symbolisée par une fluorescence par exemple. Le choix des biomarqueurs à analyser n'est pas laissé au hasard, il dépend notamment du processus biologique à évaluer. Des gènes intervenant dans la biotransformation cellulaire des composés chimiques reflètent le métabolisme et la détoxification. Des facteurs moléculaires traduisant un phénomène d'apoptose sont fréquemment utilisés car ils reflètent la mort cellulaire. Certains biomarqueurs sont spécifiques des perturbations endocriniennes, d'autres sont spécifiques de la détection des métaux dans l'organisme.

Les biomarqueurs sont des outils prometteurs en biosurveillance (Amiard, Amiard-Triquet 2008).

Les biomarqueurs ont été développés en se basant sur les connaissances des processus biochimiques qui permettent aux organismes de faire face à différents stress. Dans un contexte plus large, il a été démontré que les espèces subissant un stress naturel ou anthropique sont plus vulnérables à d'autres stress additionnels. Les valeurs seuils d'effets non observées ou concentrations maximales sans effets peuvent être différentes si le nombre de facteurs de stress augmente. Les processus biochimiques et cellulaires mis en place pour lutter contre un polluant représentent un coût énergétique non négligeable. De nombreux xénobiotiques exercent leurs effets délétères via la formation de molécules réactives à l'oxygène ce qui favorise le stress oxydant ayant différents effets délétères à l'échelle cellulaire et moléculaire. C'est ainsi que les facteurs en jeu dans les mécanismes

anti-oxydants font partie des biomarqueurs. On peut citer par exemple les activités et l'expression des enzymes telles que les superoxydes dismutases. Une étude sur des gastéropodes a mis en évidence une augmentation de ses activités antioxydantes avec un retour à une expression basale qui traduit un phénomène d'adaptation lors d'une exposition prolongée à des eaux polluées par du pétrole (Reid, MacFarlane 2003).

Les espèces résistantes aux xénobiotiques sont une menace car elles favorisent la persistance du polluant dans le réseau trophique et peuvent être la source de faux négatifs ou faux positifs dans les études de toxicologie. Les espèces ne sont pas toutes égales et certaines se montrent plus tolérantes que d'autres à telle ou telle variation. Cela dépend de leur acclimatation acquise au cours du temps ou de leur adaptation génétique résultant d'une pression de sélection. Ces adaptations ont pour unique but d'assurer un maintien de l'espèce. En partant du principe que les espèces qui s'adaptent au milieu survivent, les espèces retrouvées dans un milieu subissant une pollution chronique ne seront que des espèces résistantes. Cet effet d'acclimatation des espèces est assez peu pris en compte, d'où l'importance des études basées sur plusieurs marqueurs et sur différentes espèces de niveaux trophiques différents.

- **C-4 - Les modèles mathématiques**

Aujourd'hui, des modélisations permettent de mieux appréhender les relations entre les différentes échelles, d'un individu à une communauté entière. Des modèles de toxicocinétique ont été mis au point afin de mettre en évidence le phénomène d'accumulation. Pour cela, des conditions sont posées, comme par exemple, le fait que l'absorption du composé soit supposée proportionnelle à sa concentration. Des modèles prenant en compte les fonctions biologiques telles que la croissance, la digestion ou encore la reproduction mettent en évidence les conséquences de concentrations cumulées de toxiques qui peuvent faire varier les paramètres biologiques de ces grandes fonctions. Ces modèles considèrent qu'il existe une relation de proportionnalité entre l'excès de toxique et l'effet observé directement lié à une perturbation des paramètres. Ces modèles mathématiques reposent notamment sur la théorie DEB (Dynamic Energy Budgets),

développée par Kooijman (2000). Cette théorie illustre les relations entre les grandes fonctions biologiques.

Bien sûr, ces modèles statistiques se sont fondés autour de données expérimentales. La qualité de la description des données peut théoriquement permettre de déterminer le mode d'action des toxiques. Les modèles mathématiques sont une source précieuse d'informations car ils peuvent intégrer le temps qui est l'une des principales limites aux bioessais ou aux mesures sur le terrain. Ainsi, des prédictions à l'échelle d'un ou de plusieurs cycles de vie permettent une vision plus large et plus lointaine de l'impact d'une substance. Le taux d'accroissement d'une population est par exemple pris en compte. Ainsi des effets à l'échelle d'une communauté sur plusieurs années et non plus d'un individu sont possibles. Il existe également des modèles mathématiques capables de prédire les propriétés physico-chimiques et biologiques et ainsi estimer le devenir d'une molécule dans l'environnement à partir des connaissances sur la chimie des molécules étudiées. QSAR (quantitative structure-property relationship) est un des modèles théoriques qui peut être utilisé pour prédire de manière qualitative ou quantitative les propriétés biologiques (par exemple, toxicologiques) et le devenir dans l'environnement d'une substance à partir de la connaissance de leur structure chimique (European Chemicals Agency 2008).

D'autres modélisations via des systèmes comme PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) sont disponibles afin de permettre de prédire une activité à partir de fragments d'éléments. Les résultats se présentent sous forme de liste d'activités biologiques classées en fonction de la probabilité d'activité ou d'inactivité pour chaque structure chimique. Ces modèles analysent des centaines d'activités biologiques comme par exemple les activités antagonistes d'hormones de la fonction de reproduction (Babut et al. 2008).

Cependant le paramétrage de ces modèles nécessite des connaissances solides sur les scénarios de risque possibles, les meilleurs comme les pires. Le niveau d'incertitude ou encore les valeurs de PEC (concentration prévisible de la substance) utilisées sont plus ou moins arbitraires et il serait utile de pouvoir se baser sur des orientations plus précises quant à la façon de paramétrer les modèles pour caractériser le risque afin d'avoir des évaluations comparables et interprétables (Liebig et al. 2010).



Les résultats de l'analyse du risque chimique, des bioessais et des biomarqueurs ne concordent pas dans tous les cas. Combiner ces approches complémentaires permet dès lors d'augmenter les chances de détecter des risques écotoxicologiques et de préciser des effets biologiques.

- **C-5 - Le risque**

A l'issue des études et grâce aux différents outils cités, le risque d'une substance est évalué. Les résultats des différentes méthodes d'études évoquées précédemment permettent d'établir des valeurs de référence. Les principales valeurs de référence utilisées en écotoxicologie sont:

- CSEO : concentration la plus élevée pour laquelle aucun effet n'est significativement différent de ceux du groupe témoin.
- CME0 : concentration la plus faible pour laquelle un effet est observé et significativement différent de ceux du groupe témoin.
- CE50: Concentration qui engendre un effet sur 50% de la population testée.
- CL50: Concentration qui engendre un effet létal sur 50% de la population testée.

Ces valeurs sont prises en référence aux espèces les plus sensibles utilisées dans les bioessais.

Des données collectées à l'issue des études, il en ressort une estimation de la concentration non dangereuse de la substance avec la valeur PNEC (Predicted No Effect Concentration / concentration sans effet prévisible) qui est souvent obtenue après avoir ajouté un facteur de sécurité. L'exposition à la substance est exprimée, elle, par la PEC qui représente la concentration prévisible d'une substance dans l'environnement. Le rapport de ces deux valeurs, qui représentent respectivement le danger et l'exposition, indiquent le niveau de risque.

“Un danger est un élément, tel qu'un produit chimique, susceptible de causer des dommages. Le risque est la probabilité d'un dommage qui peut être causé par un tel danger” (Wells, Collins 2022).

L'évaluation du risque environnemental obéit à une démarche standardisée et logique.

L'analyse méthodologique utilisée pour estimer un risque est articulée en 4 étapes (Babut et al. 2008).

- Identification du danger** : ensemble des caractères physico-chimiques, utilité et mode d'utilisation du danger.
- Évaluation de l'exposition aux dangers** : détermination des espèces et milieux susceptibles d'être exposés au danger et à quel degré.
- Caractérisation du danger** : Les observations de causalité entre la dose et la réponse sont mises en évidence. Établissement des valeurs toxicologiques de références.
- Estimation du risque** : détermine le niveau d'exposition ainsi que les effets attendus en prenant en compte les incertitudes (manque des données et variations naturelles) pouvant affecter l'évaluation.

Le risque est la combinaison de la gravité et de l'exposition. La [figure 3](#), sous forme de graphique, permet d'illustrer cette théorie. Ainsi, par exemple, un danger grave en termes d'effets mais avec une probabilité de fréquence ou d'exposition très faible aura un risque modéré. Ce sont l'ensemble des données issues des tests d'écotoxicité qui permettent de réaliser ces étapes.

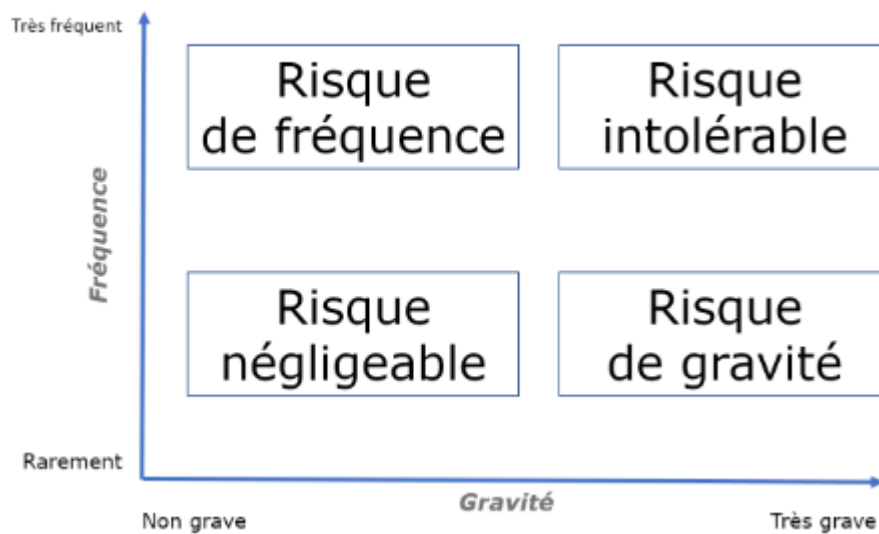


Figure 3: Méthodologie de classification du risque en fonction de l'exposition (fréquence) et du danger (gravité)(d<sup>2</sup>X Expertise 2023)

Les résultats des bioessais en laboratoire, des essais et observations faits sur le terrain ainsi que les études moléculaires permettent d'évaluer le risque relatif à chaque substance et permettent les prises de décisions des autorités compétentes pour la mise sur le marché de la substance.

## **Conclusion**

*Ce balayage des méthodes d'études de l'écotoxicité met en évidence différentes problématiques.*

*La multiplicité des écosystèmes dans le temps et dans l'espace rend complexe l'analyse des écosystèmes. Avec l'actualité climatique, dont nous avons tous conscience, et avec les centaines d'activités anthropiques à un instant t, réussir à imputer de façon certaine tel ou tel polluant comme étant responsable du phénomène observé est complexe. Ne perdons pas de vue que les paramètres physico-chimiques des milieux, la disparition des espèces, le réchauffement des eaux modifient considérablement l'équilibre des écosystèmes et que ces*

*stress sont responsables d'une grande part des désordres environnementaux et s'additionnent aux phénomènes d'écotoxicité des substances. Ajoutons à cela le fait que chaque type d'organismes vivants possède des mécanismes de gestion des substances et des métabolismes différents. L'appréciation du risque environnemental à l'échelle d'un écosystème est donc une finalité compliquée à atteindre.*

*Ce qui tend à rendre la démarche de l'écotoxicologue difficile est donc que tous les éléments de l'écosystème, la biocénose et le biotope, évoluent en cohérence et que ces évolutions ne se voient pas forcément à l'échelle d'une vie humaine. C'est ce que soutient LAMARCK, précurseur de la biologie au XVIIIème siècle : les êtres vivants s'adaptent en fonction de leur environnement.*

*Il reste encore beaucoup de lacunes. Comme il a déjà été noté, les connaissances sont modestes, notamment dans la distinction entre ce qui est dû à l'impact des polluants et à l'impact des autres stress (Babut et al. 2008). Une autre question qui se soulève est : A quel point faut-il protéger ? Et qui/quoi doit-on protéger en priorité ?*

*Une autre limite est le coût : la biosurveillance représente un coût non négligeable compte tenu de la diversité de comportement des molécules (Ministère de la Transition Écologique et de la Cohésion des Territoires 2018).*

*Les études écotoxicologiques sont prises en compte pour vérifier l'état d'un milieu et établir les normes de qualité environnementale, et permettent de mieux orienter la gestion des milieux. En effet, les actions politiques se construisent sur la base des connaissances acquises lors des programmes de recherches. Ces actions évoluent donc au fur et à mesure des avancées des connaissances et les mesures de gestion d'hier sont différentes de celles de demain.*

*Ces mesures de gestion permettent aux produits écotoxiques une utilisation et une gestion raisonnée afin de maintenir des concentrations dans la limite du raisonnable.*

*Les données expérimentales de terrain et de laboratoire, ainsi que celles obtenues via les modèles statistiques et moléculaires sont autant de sources qui permettent d'appréhender l'écotoxicité d'une substance. Il est nécessaire que les scientifiques éclairent de façon précise les politiques.*

*L'évaluation du risque écologique des substances polluantes se place en amont des mesures d'autorisation de mise sur le marché et le processus est extrêmement complexe. Cette appréciation du risque environnemental est obligatoire depuis 1981 pour l'obtention de l'AMM d'un médicament vétérinaire (Imbs-Viallet 2008).*

*Après ce large aperçu sur les études d'évaluation du risque environnemental des polluants et sur les études d'écotoxicité, il est nécessaire de faire un point sur la réglementation en vigueur concernant les médicaments vétérinaires et sur les molécules appartenant à la famille des avermectines et isoxazolines présentes dans un grand nombre d'antiparasitaires couramment utilisés.*

## II

# Réglementation autour de l'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments vétérinaires pour animaux de compagnie

*La loi n° 76-629 du 10 juillet 1976 relative à la protection de la nature inscrit dans la législation française "La protection des espaces naturels et des paysages, la préservation des espèces animales et végétales, le maintien des équilibres biologiques auxquels ils participent et la protection des ressources naturelles contre toutes les causes de dégradation qui les menacent sont d'intérêt général. Il est du devoir de chacun de veiller à la sauvegarde du patrimoine naturel dans lequel il vit. Les activités publiques ou privées d'aménagement, d'équipement et de production doivent se conformer aux mêmes exigences."(République française Légifrance 1976).*

*Comme l'ensemble des activités industrielles en France, le secteur de l'industrie pharmaceutique vétérinaire n'y échappe pas. Chaque projet, afin d'obtenir une autorisation, doit être discuté et faire l'objet d'une évaluation environnementale. Cette partie synthétise*

*les grandes lignes des procédures de mise sur le marché des médicaments vétérinaires liant contenu scientifique et cadre réglementaire.*

## A- Procédure AMM généralités

A l'échelle européenne, c'est l'EMA (European medicines agency) qui établit les règles de l'évaluation des risques pour l'environnement afin d'assurer une conformité des médicaments vétérinaires aux exigences actuelles. L'EMA se base sur des lignes directrices internationales très générales communes à l'Union Européenne, au Japon et aux Etats Unis au travers du groupement VICH ( International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products). Le VICH développe, via des groupes de travail, des lignes directrices harmonisées sur les études à effectuer lors d'une demande d'autorisation de mise sur le marché.

L'ANMV (Agence nationale du médicament vétérinaire), autorité compétente en France pour l'évaluation et la gestion du médicament vétérinaire, travaille de concert avec l'EMA, elle-même tributaire et en relation avec l'OMSA (Organisation Mondiale de la Santé Animale) qui fait appliquer les lignes directrices du VICH. Ce groupe a pour objectif d'harmoniser les pratiques et les enregistrements des médicaments vétérinaires (VICH 2003). Le VICH a été créé pour répondre à un besoin sous la directive de l'OIE (Office Internationale des Epizooties) devenu depuis 2003 OMSA. C'est au sein de ce groupe VICH qu'est écrit le document *Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Product* mis en application en juin 2000 (EMA 2000).

Depuis janvier 2022, de nouveaux règlements sont en application à l'échelle de l'Union Européenne. Le but, d'après l'ANMV, est d'harmoniser les pratiques au sein de l'UE. Les pratiques concernées sont, entre autres, les procédures d'AMM, les conditions de ventes et de détention (ANSES 2022a).

L'AMM est une étape clef qui intervient entre le développement d'une spécialité pharmaceutique et sa commercialisation. Elle permet une garantie sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité des substances et permet de rejeter toutes substances considérées comme possédant un risque trop important. Les agents chargés de cette vérification analysent si le

dossier est conforme à la réglementation. Il en est de même pour les procédures de modification ou d'extension d'AMM.

Il existe différentes possibilités pour faire une demande d'AMM en fonction de la situation:

- **Procédure centralisée**

La demande est réalisée auprès de l'EMA et traitée par le CVMP (Committee for Veterinary Medicinal Products). Une fois l'AMM obtenue, elle est applicable à l'ensemble des États membres de l'Union Européenne.

- **Procédure décentralisée**

La demande est réalisée à l'échelle nationale mais il est possible que l'AMM s'applique à plusieurs Etats membres en fonction des réglementations nationales propres à chaque pays.

- **Procédure de reconnaissance mutuelle**

La demande est à réaliser à l'échelle nationale dans le cas où l'AMM est déjà en vigueur dans d'autres États membres. Elle permet d'obtenir des AMM identiques dans plusieurs Etats à partir d'une AMM obtenue dans un des Etats qui devient Etat membre de référence.

Il existe une 4ème voie qui permet, sous certaines conditions, d'obtenir une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) sans avoir recours à la procédure d'AMM. Cette disposition est prise en règle générale lors de situation sanitaire particulière et inattendue.

Concernant les médicaments vétérinaires, la procédure de fabrication et d'autorisation du début de projet à l'obtention de l'AMM dure en moyenne 10 ans.

Pendant une dizaine d'années un large programme de recherche et développement aboutit à la production d'un médicament vétérinaire qui doit respecter l'ensemble des conditions et réglementations à chaque échelle d'organisation (internationale, européenne, nationale).

Tout d'abord une molécule est sélectionnée parmi des milliers, en fonction de ses caractéristiques physico-chimiques et de tests *in vitro* et *in silico*. Après évaluation des résultats des essais *in vitro*, des essais *in vivo* sont lancés. Grâce à l'ensemble de ces essais,



l'innocuité et l'efficacité du médicament sont évaluées. A l'issue, lorsque le dossier est complet, il est soumis à l'autorité compétente qui analyse ce dossier et octroie ou non l'AMM.

Une AMM peut être refusée, par exemple si la balance bénéfice/risque n'est pas satisfaisante, si le demandeur n'a pas suffisamment prouvé l'efficacité sur les espèces cibles ou si la molécule est classée comme fortement persistante dans l'environnement.

La procédure européenne d'AMM repose sur le dépôt d'un dossier comportant différentes parties. Ce dossier reprend l'ensemble des informations faisant référence à la spécialité pharmaceutique en question concernant la qualité, l'innocuité (dont les résidus) et l'efficacité.

## B- La toxicité dans le processus d'AMM

La partie III du dossier AMM a pour objectif d'évaluer les risques d'éventuels effets nocifs sur le destinataire (animal cible), l'utilisateur, et l'environnement.

L'évaluation de la toxicité entre dans la sous partie III-A du dossier et a pour but d'identifier, de caractériser et de mesurer les dangers que peut représenter une substance donnée.

Il y a, à l'heure actuelle, deux types de toxicité à l'étude pour les antiparasitaires des animaux domestiques. Elles concernent l'utilisateur et l'espèce traitée. Cependant, aucune étude environnementale n'est actuellement obligatoire pour valider une AMM d'une spécialité pharmaceutique vétérinaire ayant pour cible les carnivores domestiques.

Il faut revenir quelques années en arrière pour mieux comprendre les règles d'évaluation de la toxicité environnementale.

La préoccupation de la santé environnementale à travers l'utilisation des médicaments vétérinaires est présente dès les années 80 avec l'essor de la notion d'écotoxicologie. Il est obligatoire, depuis 1987, d'après la directive 81/852/EEC "*d'effectuer une évaluation de l'écotoxicité pour toute demande d'autorisation de mise sur le marché relative à un médicament vétérinaire*" (Imbs-Viallet 2008).

En 1996, un groupe de travail voit le jour avec pour objectif d'organiser et de mettre en place un fil conducteur pour les évaluations environnementales des médicaments

vétérinaires. Ce groupe de travail est orchestré par le VICH qui est la coopération internationale liant l'UE, le Japon et les Etats Unis.

L'évaluation environnementale, de la partie III du dossier d'AMM, précisée par la directive VICH comprend deux phases. Cette évaluation est reprise dans le règlement 2019/6 du parlement européen afin d'être mise en application dans toute l'Union Européenne. Celle-ci précise : " une évaluation des risques pour l'environnement devrait être obligatoire pour toute nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché et devrait se dérouler en deux phases" (Union européenne 2018).

- **B-1 - Phase I**

Dans la phase I, VICH GL 6 publiée en 2000 (EMA 2000), c'est l'ampleur de l'exposition environnementale à la substance qui est recherchée avec le calcul de la PEC qui est la concentration du principe actif prévisible dans l'environnement. La PEC est maximisée, c'est-à-dire que les évaluateurs considèrent une libération de 100% du principe actif dans l'environnement. L'arbre décisionnel simplifié de la 1ère phase d'évaluation des risques environnementaux est illustré par la [figure 4](#). Cette marche à suivre concernant les études d'écotoxicité diffère en fonction du type de médicaments, de la présentation pharmaceutique et des animaux visés.

Les questions sont traitées dans un ordre logique. L'arbre décisionnel complet présent en ANNEXE 1 regroupe l'ensemble des questions ordonnées et posées lors de cette phase I. Dès la question numéro 3, les animaux non destinés à la production de denrées alimentaires sont exclus et aucune mesure d'écotoxicologie n'est demandée, c'est-à-dire que l'ensemble des spécialités vétérinaires destinées aux animaux de compagnie sont exemptes d'études d'écotoxicité au même titre que les substances naturelles ou les traitements visant des espèces mineures.

Pour les autres spécialités (animaux de rente, élevage intensif..), le calcul de la PEC ne prend pas en compte les caractéristiques physico-chimiques de la molécule, ainsi que les effets d'accumulation et de persistance dans les milieux. La durée du traitement, le poids des animaux traités et leur densité sur une zone donnée sont des exemples de paramètres que le calcul prend en compte.

Ce premier filtre de l'évaluation du risque en phase I est donc très largement arbitraire. Si la phase I met en évidence un médicament vétérinaire potentiellement dangereux, alors celui-ci passe dans la phase II de l'analyse. Une PEC supérieure à 100 µg/kg entraîne la réalisation de la phase II.

On considère que 70 % des médicaments vétérinaires ne subissent pas de phase II.

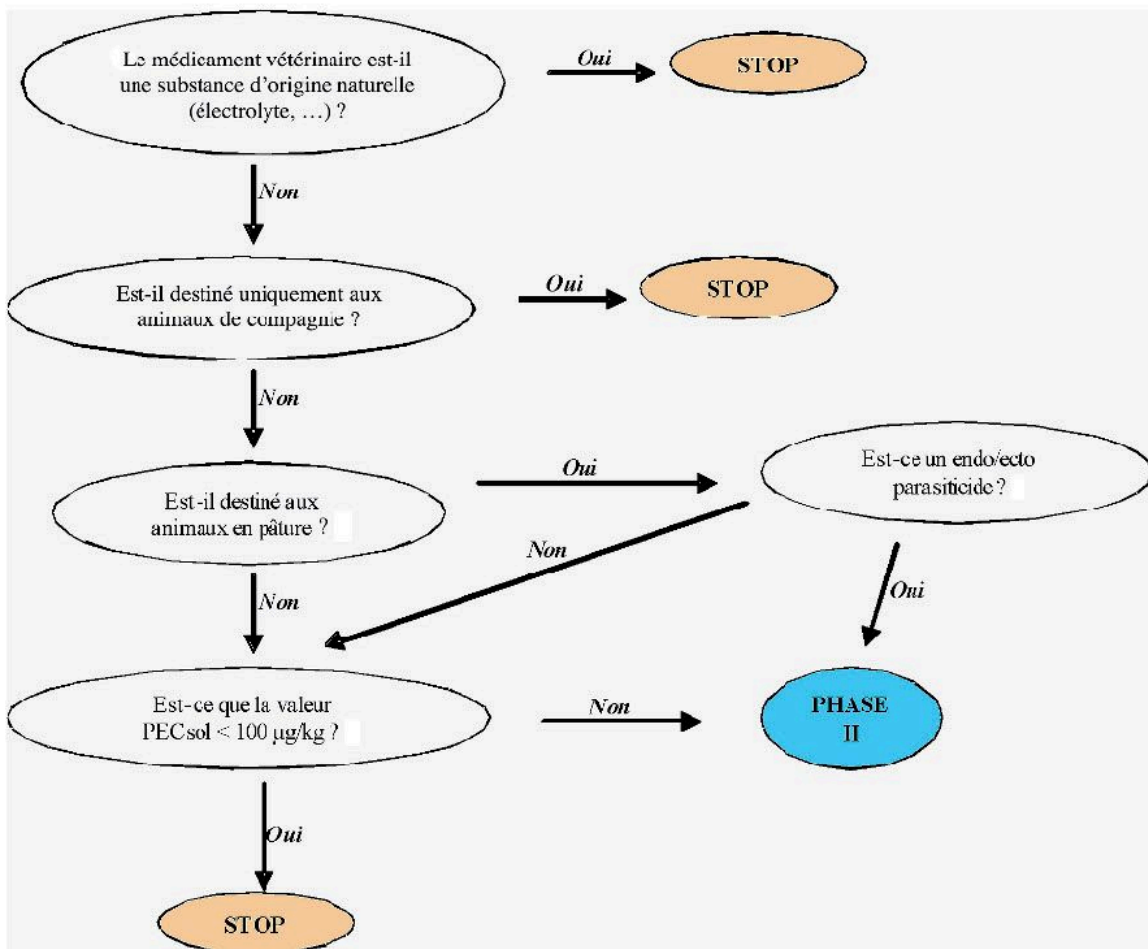


Figure 4: Différentes étapes des procédures lors de la phase I dans le processus décisionnel d'AMM pour un médicament vétérinaire. (Imbs-Viallet 2008)

- **B-2 - Phase II**

Lors de la phase II, VICH GL 38 publiée en 2004 (EMA 2004), le devenir et le comportement de la substance dans les différents milieux (sol, eau, excréments..) ainsi que les effets sur

d'autres organismes non cibles sont étudiés, notamment par le biais des résidus pharmacologiquement actifs.

Cela concerne d'office tous les traitements pour animaux de pâture et pour poissons. Les études menées lors de la phase II sont adaptées en fonction des compartiments directement exposés sur la base des conditions d'élevage. La voie de distribution et le devenir dans l'environnement, terrestre ou aquatique, sont importants pour la concentration d'exposition finale. Les voies d'exposition possibles sont par exemple l'excrétion directe d'urine, l'épandage de lisier, le ruissellement des terres cultivées ou encore excrétion directe dans l'eau des animaux de pâturage...(EMA 2016).

De ces constats et du mode d'utilisation des substances, il en découle des études permettant de caractériser et de chiffrer l'impact environnemental des principes actifs.

Voici ci-dessous quelques exemples de paramètres mesurés dans le cas d'un médicament vétérinaire à usage des animaux de production dans le cadre de la phase II.

La connaissance de l'hydrosolubilité ou du caractère lipophile ou non permet de prédire le comportement. Par exemple, plus une substance est lipophile, plus elle s'accumule. Le coefficient de partage octanol/eau  $K_{ow}$  reflète la capacité de la substance à rester dans l'eau ou à se fixer dans les matières organiques du sol.

Ce sont des lignes directrices de l'OCDE (Organisation internationale de coopération et de développement économique) qui normalisent les méthodes d'évaluation. Ces lignes directrices sont actualisées afin de tenir compte des progrès scientifiques.

A l'issue de l'analyse du devenir des molécules dans l'environnement, des études d'écotoxicité aiguë puis chronique sont réalisées :

- Ecotoxicité aiguë : ces études sont réalisées sur 1 à 4 jours en moyenne afin d'évaluer la toxicité à court terme. Elle s'apprécie par la mortalité ou par l'altération de la croissance des espèces soumises pendant une courte période à différentes concentrations du médicament.
- Ecotoxicité chronique : ces études sont réalisées sur des périodes de 10 à 30 jours environ, afin d'évaluer les effets toxiques sur le long terme.

Comme il a été cité précédemment, les procédures expérimentales afin de déterminer la toxicité d'une substance, se basent sur la réponse biologique en fonction des concentrations

de cette substance. Ainsi au cours des études de toxicité les CL50 ou les NOEC (Concentration maximale sans effet observé), par exemple, sont définies à différents niveaux trophiques en utilisant différents organismes modèles comme le phytoplancton ou les daphnies.

A la suite de la réalisation des études d'écotoxicité aiguë, un coefficient de sécurité ou d'extrapolation est ajouté. Il en découle un quotient de risque. Le quotient de risque est le rapport de la PEC/PNEC. Celui-ci indique la probabilité que des effets néfastes se produisent. Si ce rapport est supérieur à 1, une évaluation de la toxicité chronique est nécessaire. S'il est inférieur à 1, le risque est considéré comme acceptable.

Enfin, si besoin, des études de terrains voire de mésocosmes (système d'expérimentation à ciel ouvert) sont réalisées. Cette dernière étape est rare car elle nécessite des moyens matériels et financiers relativement lourds. De plus, les nombreux paramètres intervenant dans l'équilibre des écosystèmes fragilisent les études et rendent parfois les conclusions trop fébriles et peu fiables. Trop de biais, comme par exemple le climat, entrent en jeu dans ce type d'étude et ne reflètent pas totalement la réalité.

A l'issue de ces études et des conclusions que celles-ci ont permis de faire, des mesures de gestion et d'atténuation du risque environnemental doivent être proposées par le demandeur de l'AMM, notamment si le risque est qualifié comme non acceptable. La stratégie de gestion choisie doit rester en accord avec la législation, démontrer l'effet bénéfique de la mesure d'atténuation et être communiquée aux utilisateurs si elle découle d'une utilisation du médicament.

Ces mesures doivent être compatibles avec les pratiques agricoles et la réglementation et doivent permettre de limiter l'exposition.

Elles sont retranscrites dans les RCP (résumé des caractéristiques du produit) à consultation publique. Des informations concernant les risques sur les espèces non cibles, à titre indicatif, peuvent être retrouvées dans les RCP. Des phrases telles que "*xx est extrêmement toxique pour les organismes aquatiques*" ou "*ne pas contaminer les eaux de surface ni les fossés de drainage avec le produit ou le récipient utilisé*" sont des phrases d'avertissement qui ont pour but d'interpeller le prescripteur et l'utilisateur.

A la fin de la procédure, c'est le CVMP qui valide ou non l'AMM et approuve le RCP qui doit fournir des informations objectives et détaillées concernant l'utilisation, l'efficacité et les risques du médicament vétérinaire. La validation ou non de l'AMM se base sur la balance bénéfice/risque de la substance utilisée (European Commission 2006).

L'EMA publie un document nommé le Rapport public européen d'évaluation (EPAR) pour chaque médicament ayant reçu ou non l'AMM. Ce rapport public concentre les informations du médicament de façon transparente, notamment les conclusions scientifiques retenues à l'issue du processus d'évaluation du rapport bénéfice/risque.

### C- Remise en question concernant les médicaments vétérinaires pour animaux de compagnie

Cette analyse des procédés d'octroi d'AMM permet de faire un constat : aujourd'hui l'écotoxicité n'est que très peu détaillée et investiguée dans les dossiers d'AMM concernant les spécialités pharmaceutiques des animaux de compagnie. En effet, cela découle d'un principe largement validé par les instances européennes et internationales au moment de l'écriture des lignes directrices du VICH dans les années 90 qui indique que les impacts environnementaux des traitements individuels sont mineurs et négligeables par rapport aux traitements des animaux d'élevage.

A l'heure actuelle, le développeur doit répondre à un formulaire relativement bref concernant le risque environnemental de l'antiparasitaire. En effet, très vite dans le formulaire, la question : « Le médicament à usage vétérinaire sera-t-il utilisé uniquement pour des animaux non producteurs de denrées alimentaires ? » est posée ; si la réponse est "oui" l'évaluation des risques s'arrête là, et aucun essai n'est réalisé pour assurer un minimum d'innocuité environnementale afin d'obtenir l'AMM . L'appréciation du risque environnemental d'un médicament vétérinaire est une obligation pour toute demande d'autorisation d'AMM, mais elle se résume en seulement 3 questions en ce qui concerne les médicaments vétérinaires des animaux de compagnie.

Le principal argument des autorités compétentes est que les animaux non producteurs de denrées animales ne font pas partie d'un système de production intensif et que par

conséquent l'impact de leur traitement antiparasitaire est minime : *"les produits utilisés chez ces animaux sont généralement des traitements individuels [...] susceptibles d'être associés à des préoccupations environnementales moindres"* (EMA 2000).

Cependant il existe une ligne directrice spécifique concernant les antiparasitaires externes par voie topique pour les chiens qui stipule qu'il est notamment possible d'inscrire dans le RCP des recommandations. C'est ce qui est retrouvé dans les lignes directrices de la rédaction des RCP (European Commission 2006). Il est précisé dans certains RCP des précautions d'usage à prendre concernant les animaux cibles et l'utilisateur. Ces ajouts de phrases permettent à l'industriel d'obtenir la validation de l'AMM malgré un risque environnemental significatif au vu du principe actif en question.

Toutes ces phrases d'avertissement et conseils d'utilisation sont arbitraires puisque, comme expliqué précédemment, les spécialités pour animaux de compagnie ne subissent aucune étude de phase II.

C'est par exemple le cas pour le BRAVECTO (*fluralaner*) en version spot-on. On peut lire dans le RCP : *"Ne pas laver le chien ou lui permettre de s'immerger dans l'eau, ou de nager dans les cours d'eau, dans les 3 jours suivant le traitement"*. Il est pourtant bien établi que les ectoparasitocides distribués par voie cutanée sont présents sur le pelage des animaux traités pendant toute la durée d'efficacité du traitement (Perkins, Goulson 2023).

C'est également le cas pour le STRONGHOLD (*sélamectine*) *"Empêcher l'animal traité de se baigner dans les cours d'eau dans les 2 heures suivant l'administration du médicament. La sélamectine peut être dangereuse pour les poissons et les organismes aquatiques dont ils se nourrissent. Les récipients et restants de produits doivent donc être éliminés via la collecte des ordures ménagères afin de ne pas polluer les cours d'eau."*

Peu de recherches ont été menées pour déterminer si ces lignes directrices offrent une protection adéquate.

Il est précisé, dans l'introduction de la directive VICH GL 6 (EMA 2000), que certains médicaments vétérinaires peuvent faire l'objet de recherches plus approfondies concernant l'impact environnemental car somme toute préoccupant du fait de leur utilisation ou de leur activité. Ces situations restent exceptionnelles et des preuves appuyant la préoccupation doivent être apportées.

Aujourd'hui, grâce aux différentes études menées depuis plusieurs années, la considération faite par les autorités compétentes concernant le risque environnemental "moindre" des molécules utilisées chez les carnivores domestiques, a été reconnue comme non conforme par l'Union Européenne. En effet, une publication parue en novembre 2023 atteste que cette considération doit être retravaillée et adaptée aux connaissances actuelles (European Medicines Agency EMA 2023). L'EMA se base sur des conclusions de publications récentes telle que celle indiquant que l'utilisation d'ectoparasitocides peut avoir un impact significatif sur la faune invertébrée en raison de la baignade des chiens traités dans des plans d'eau naturels (Little, Boxall 2020) ou encore celle établissant un probable lien entre la mort d'oisillons et l'utilisation de poils de chiens traités pour la fabrication du nid (Diepens et al. 2023).

Cette reconnaissance est l'aboutissement d'une consultation publique et l'EMA a entendu les réflexions faites au sujet de l'évaluation des risques de la phase I du processus qui n'est pas suffisante. Le but ultime est de pouvoir, dans les années à venir, modifier les lignes directrices du VICH dans le but de repenser une méthodologie commune d'évaluation de l'exposition et donc du risque pour les médicaments vétérinaires destinés aux animaux de compagnie. L'enjeu est de faire reconnaître les forces et les faiblesses du cadre actuel. L'EMA reconnaît que la combinaison d'un plus grand nombre d'animaux traités et d'un mode d'utilisation accru des antiparasitaires pourrait conduire à une augmentation de l'exposition environnementale globale à certains types de substances, dans les compartiments cibles. Par conséquent, l'exposition environnementale résultante peut être plus élevée que celle qui a été estimée il y a quelques dizaines d'années.

Cette reconnaissance exprimée dans la publication de 2023 ouvre la porte à de nombreux débats et changements qui devront être réalisés à l'échelle internationale (European Medicines Agency EMA 2023). Il reste encore beaucoup à faire pour convaincre l'ensemble des parties prenantes.

## D- Discussion



L'utilisation des antiparasitaires pour animaux de compagnie est autorisée dans la mesure où les avantages qu'ils procurent l'emportent sur les inconvénients, c'est ce qui définit la balance bénéfice/risque. On peut raisonnablement s'attendre à ce que les bénéfices du traitement d'animaux infestés à l'échelle individuelle l'emportent sur les dommages causés à l'environnement par une dose unique de parasiticide. Cependant, le traitement d'une population entière d'animaux sains n'est pas nécessairement plus bénéfique que les dommages causés à l'environnement par des millions de doses de parasitocides (Wells, Collins 2022). Quand on sait aujourd'hui que la médicalisation des animaux de compagnie est en nette progression, les considérations prises dans les années 90 ou 2000 ne sont plus actuelles et doivent être remises en question afin de faire évoluer la réglementation. Notons que le cheptel bovin en 2022 en France s'élève à près de 17 millions de têtes, c'est à dire 6 millions de moins que les carnivores domestiques (CNE, idele, Maigret 2022). De plus, la fréquence des traitements antiparasitaires sur une année est en moyenne plus élevée pour les animaux de compagnie que pour les bovins.

Les experts, dans le domaine de la réglementation des médicaments vétérinaires, sont à l'œuvre, notamment en France, pour proposer aux instances européennes et internationales un remaniement et des alternatives afin de mieux prendre en compte et de mieux évaluer l'écotoxicité des spécialités pharmaceutiques vétérinaires des animaux de compagnie. Le calcul de la PEC par exemple est un sujet de discussion et un enjeu environnemental. En effet, comment l'adapter au mode de vie et à la densité des animaux de compagnie sans cesse en mouvement en comparaison aux animaux de pâturage beaucoup plus localisés et isolés... Ceci est un exemple des nombreuses difficultés que les experts et scientifiques dans les différents groupes de travail doivent soulever et solutionner.

Le coût que représente la mise sur le marché d'un médicament est considérable. La réalisation de ces études de phase I, puis éventuellement de phase II en fonction des résultats, a un coût non négligeable pour l'industrie pharmaceutique vétérinaire. Une phase I est estimée à 10000 € d'après le syndicat européen de l'industrie vétérinaire en 2007 (Imbs-Viallet 2008). La phase II est bien plus coûteuse car elle nécessite de nombreuses études et est chiffrée à plus de 200 000 €. Il sera à l'avenir certainement de plus en plus

coûteux de mettre sur le marché des médicaments ayant des réglementations et des exigences de preuve d'innocuité écologique satisfaisante... Cela pourrait probablement se répercuter sur le prix final du futur médicament vétérinaire pour animaux de compagnie. Bien sûr, si les études d'écotoxicité deviennent plus rigoureuses, le processus d'élaboration d'un nouveau médicament vétérinaire sera plus long, plus coûteux et l'impact tarifaire du médicament fini se répercutera sur les consommateurs.

Cette problématique financière va bien au-delà des réflexions centrées sur l'écotoxicité mais aura son importance dans les décisions prises par l'ensemble des parties prenantes dans l'avancée de la réglementation.

Bien que les choses évoluent, quelques points et décisions réglementaires peuvent cependant paraître contradictoires avec la réalité scientifique, et les convictions scientifiques peuvent aller à l'encontre de la réglementation. Ces quelques exemples qui suivent illustrent ce constat.

Aujourd'hui, en application du règlement UE 2019/6, il n'est pas nécessaire de faire des études d'écotoxicité pour les médicaments génériques issus d'un médicament de référence qui a lui-même déjà fait l'objet d'une étude d'écotoxicité avec une AMM validée avant le 5 octobre 2005 (article 18 règlement 2019/6) (Union européenne 2018). Cependant, les phrases de gestion de risque possiblement écrites dans les RCP du médicament de référence ne sont pas reprises pour le générique... Il est donc notable que les lois et règlements ne vont pas toujours en faveur de l'environnement, ce qui est quelque peu dommageable au vu du contexte actuel et de la prise de conscience grandissante de la population.

De même, bien que les 27 pays membres de l'UE doivent suivre les mêmes règles concernant les validations de dossiers d'AMM, les moyens et les besoins de chaque pays ne permettent pas toujours un avis harmonieux de l'ensemble des membres. Le principe de reconnaissance mutuelle empêche à un pays donné de remettre en cause la validation d'une AMM par un autre pays. Certains pays sont considérés comme plus souples alors que d'autres sont considérés comme plus stricts à l'égard des industriels qui ont le pouvoir de choisir leur pays valideurs de l'AMM. Malgré que tous doivent respecter les mêmes lignes directrices, chaque pays impose ses limites et ses enjeux aux pays membres. Les recours ou

référés exprimés par les Etats sont des démarches longues et souvent sans réel aboutissement et changement.

Il a aussi été remarqué, par les différents acteurs des instances en charge de la surveillance des médicaments vétérinaires, que les barrières et les incompréhensions de langage rendent parfois difficiles les échanges à part égales. Les définitions de “risque” et de “danger” ne sont pas totalement interprétées et comprises de la même manière par les différentes instances des différents pays et membres de l’Union Européenne ; il s’avère donc parfois compliqué de se comprendre.

Certaines molécules classées PBT sont malgré tout mises sur le marché car définies comme essentielles ; en revanche, il n'existe pas de réelle définition de ce dernier terme. De plus, comme souligné précédemment, les études de terrains parfois nécessaires pour évaluer l’impact de substances critiques ne sont pas franchement concluantes et ainsi rien ne prouve leur dangerosité et leur risque ; ces molécules sont ainsi toujours présentes sur le marché.

Il est admis que plus les années passent et plus les molécules synthétisées sont efficaces à des concentrations moindres ; donc même si leur toxicité peut rester importante, les PEC calculées, en fonction des posologies, lors de la phase I auront tendance à diminuer et donc les spécialités vétérinaires auront de moins en moins de chance de subir une phase II.

Le système actuel ne prend pas encore en compte les interférences entre molécules.

L'écosystème subit sans cesse un cocktail d'agressions. Chaque étude d'écotoxicité est dédiée à une spécialité pharmaceutique donnée mais comment évaluer l’impact environnemental de l’accumulation de dizaines de substances différentes sur un même lieu à un moment donné ? Actuellement ce genre de question n’a pas de réponse.

Pour finir, il est aussi raisonnable de se poser la question de l’efficacité des phrases d’attention et des mesures de gestion renseignées dans les RCP. Qui les lit et les applique vraiment ? Qui vérifie si ces mesures sont respectées au quotidien dans les foyers et dans les élevages ?

Cette discussion permet de mettre en évidence les limites de la réglementation en vigueur.

Le sac de nœuds réglementaire fait parfois obstacle à des projets ou à des bons sens

environnementaux. Il ne faut cependant pas perdre de vue que chaque système présente des défauts et des failles et que les reconnaître et avoir la volonté d'avancer est déjà un grand défi.

## **Conclusion**

*Les études de toxicité pour l'obtention des AMM pour les antiparasitaires des carnivores domestiques se concentrent essentiellement sur la toxicité de la molécule par rapport à l'animal visé par la spécialité pharmaceutique le contenant, et par rapport à l'utilisateur et non par rapport à l'environnement et aux espèces non cibles.*

*Cette appréciation du risque toxique est performante concernant les hommes et les animaux mais un réel manquement au risque environnemental est aujourd'hui souligné concernant les médicaments vétérinaires pour animaux de compagnie. Les autorités européennes ont entendu et reconnu ce problème et des évolutions devraient voir le jour dans l'avenir.*



### III

## Les antiparasitaires externes, définitions et connaissances actuelles : Avermectines et Isoxazolines

*Cette partie expose l'intérêt de l'étude de ces deux groupes de molécules antiparasitaires et synthétise leur action pharmacologique. Elle permet également de faire l'état des lieux concernant les connaissances actuelles en écotoxicologie de ces deux types de principes actifs permettant d'appuyer le choix qui a été fait de travailler sur les antiparasitaires externes.*

#### A- Pourquoi s'intéresser aux antiparasitaires externes ?

D'abord utilisé pour lutter contre les ravageurs des cultures de façon intensive, et responsable, en partie du déclin des insectes, observés depuis des dizaines d'année, les antiparasitaires utilisés aujourd'hui sur les plus de 22 000 000 de chiens et chats en France suscitent un bon nombre de questionnements.

En pharmacologie, d'après l'encyclopédie universalis, un antiparasitaire est une substance capable de lutter contre des parasites externes ou internes. Ils sont utilisés pour prévenir ou

pour traiter les maladies parasitaires. Le parasitisme fait référence à un mode de vie d'un être vivant au dépens d'un autre être vivant qui l'abrite.

Cette étude cible les spécialités vétérinaires utilisées dans un but de prévention et de lutte contre les parasites externes. Les antiparasitaires ayant une efficacité envers les parasites externes sont qualifiés d'ecto-parasitocides; par la suite, il sera souligné que certains principes actifs ont un double rôle.

La délivrance de traitements antiparasitaires représente une part importante de l'activité vétérinaire. En 2022, les traitements antiparasitaires externes représentaient 13,43% de la thérapie vétérinaire, toutes espèces confondues, derrière les vaccins et les antiparasitaires internes (Jeanney 2023). Le marché des produits de santé animale des animaux de compagnie est en nette progression. Un gain de 7,42% a été observé entre 2022 et 2023 (Jeanney 2023). L'évolution du marché des antiparasitaires et le petfood sont largement responsables de cette tendance actuelle. Le nombre moyen de traitements par an et par animal a augmenté aussi bien chez le chien (2,78 en 2011 contre 2,95 en 2015) que chez le chat (1,13 en 2011 contre 1,48 en 2015) (Schuhmacher et al. 2016). De plus, une étude de l'ANSES (Agence Nationale Sécurité Alimentaire et Santé) de 2019 présente que 61% des ménages possédant au moins 1 animal de compagnie utilisent des antiparasitaires (ANSES 2019).

D'après une autre enquête du CLCV de 2020 (Association nationale de défense des consommateurs et usagers à but non lucratif) sur les 270 répondants, 82 % des personnes affirmant utiliser des antiparasitaires externes le font à titre préventif. Ce chiffre prouve le caractère dominant du marché des antiparasitaires (CLCV 2020).

Les ectoparasites, aussi discrets soient-ils, jouent des rôles parfois insoupçonnés et sous estimés. Comme mentionné précédemment, ils font partie intégrante des écosystèmes et interviennent dans leurs équilibres. Une portion d'entre eux sont cependant considérés comme nuisibles.

Les propriétaires sont demandeurs de produits de lutte contre ces nuisibles car ils sont visibles sur les animaux et peuvent refléter un état de malpropreté, image que le

propriétaire ne souhaite pas. Les antiparasitaires externes doivent leur franc succès de vente, en partie, du fait des effets dermatologiques délétères et visibles des ectoparasites sur les animaux de compagnie : alopecie, grattage, érythème... Ces ectoparasites causent des dommages cutanés directs et peuvent être à l'origine de phénomènes allergiques plus graves chez les animaux souffrant du syndrome atopique.

Les nuisibles auxquels cette étude s'intéresse appartiennent au groupe des arthropodes. Avec plus d'un million d'espèces représentées, le taxon des arthropodes est l'un des plus représentés à la surface de la planète. Les plus fréquemment rencontrés en France sur nos animaux de compagnies sont les acariens type tiques (*Ixodes ricinus*, *Ixodes hexagonus*, *Rhipicephalus spp.*) et gales (*Otodectes cynotis*, *Sarcoptes scabiei*), mais aussi les insectes de type puces (*Ctenocephalides felis* et *Ctenocephalides canis*) pour ne citer que les plus répandues, ainsi que les poux.

Ils sont responsables de la transmission de plusieurs maladies dites "vectorielles" telles que la maladie de Lyme (*Borrelia burgdorferi*), l'Ehrlichiose (*Ehrlichia canis*), ou la Babésiose (*Babesia canis*) pouvant être transmises lors d'une piqûre de tique par exemple. Des cestodes digestifs tels que *Dipylidium caninum* sont transmis, eux, par les puces.

La [figure 5](#) illustre les principales formes galéniques d'antiparasitaires retrouvées sur le marché. Les spot-on, colliers ou comprimés par voie orale ont des voies de contamination et des impacts environnementaux différents. Pour les spécialités en spot-on ou collier, ce sont principalement les eaux usées et les cours d'eau qui seront contaminés à la suite de baignades ou de douches. Les résidus des spécialités sous forme de comprimés se retrouvent également dans l'environnement via les excréments des animaux traités. L'homme par les contacts avec l'animal de compagnie est également un vecteur facile de la contamination environnementale.



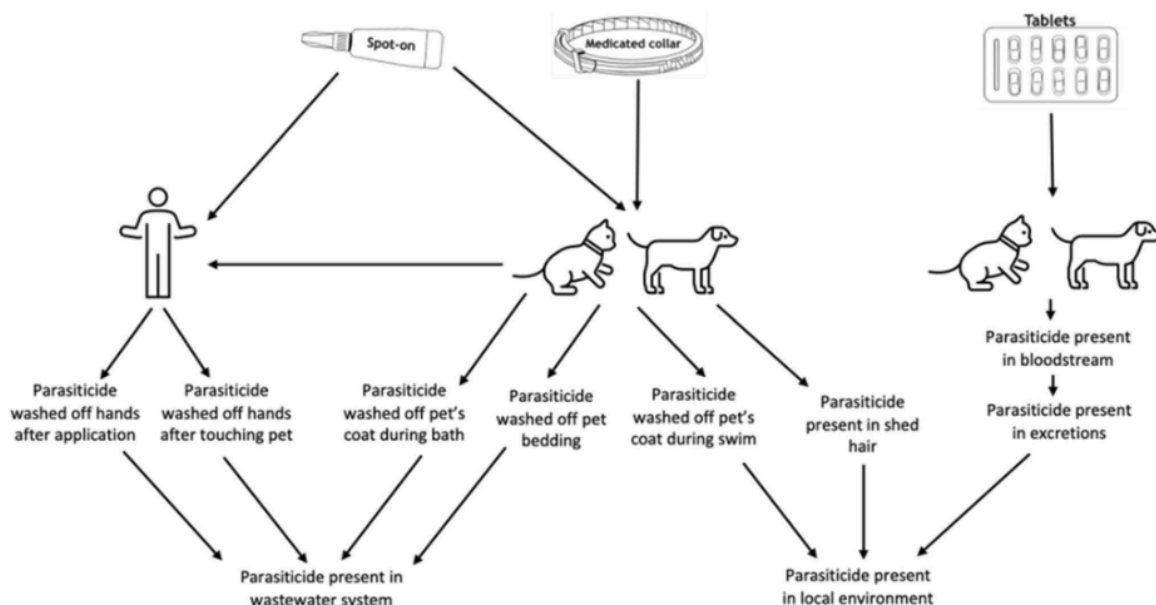


Figure 5 : Représentation non exhaustive des voies de contamination environnementales à la suite de l'application ou l'administration d'un antiparasitaire externe (De Souza, Guimarães 2022)

Enfin, il est notable de s'intéresser à ces médicaments vétérinaires car les antiparasitaires sont trop souvent banalisés dans leur approvisionnement et leur utilisation de la part des propriétaires, mais également des vétérinaires et autres prescripteurs. Ces spécialités vétérinaires, comme leur nom l'indique, sont des médicaments à part entière.

Il est facilement remarquable à la lecture des RCP des antiparasitaires externes que très peu d'informations concernant l'écotoxicité des molécules et les bonnes pratiques d'utilisation sont notifiées. Il existe cependant quelques exceptions comme indiqué dans la précédente partie.

Les isoxazolines et les avermectines sont des molécules antiparasitaires largement présentes sur le marché dans les spécialités vétérinaires couramment vendues.

Il semble donc nécessaire de mettre en avant les connaissances actuelles et les conséquences de ces substances car elles ont une importance économique, écologique et médicale importante.

Enfin, tous les chats et chiens, et encore plus ceux ayant accès à l'extérieur, sont exposés au risque d'être infestés par les arthropodes. Il est nécessaire que ces animaux soient traités avec des antiparasitaires qui garantissent une efficacité sur toute la durée du traitement. De

part la tendance actuelle en France métropolitaine de connaître des hivers de plus en plus doux, la période de pic de présence des parasites et leur répartition géographique s'étendent. Les tiques par exemple, deviennent un sujet de préoccupation même en hiver dans certaines régions via l'augmentation des températures.

## B- Caractérisation des Avermectines et des Isoxazolines

Seules les deux familles de substances actives concernées par cette thèse, isoxazolines et avermectines, sont décrites. Ces deux familles de principes actifs sont largement représentées dans les spécialités vétérinaires des carnivores de compagnie.

Le tableau proposé en ANNEXE 2 reprend l'ensemble des médicaments vétérinaires composés d'ivermectines ou dérivés et d'isoxazolines présents sur le marché français.

- **B-1- Avermectines**

L'identification des avermectines s'est réalisée dans les années 70 au Japon. Les scientifiques investis dans ces recherches (Satoshi Omura à l'Institut Kitasato et William C. Campbell chez Merck) furent récompensés d'un prix Nobel en 2015 (Cens et al. 2022).

Cette découverte fait suite à la mise en évidence, chez des souris infectées par des nématodes, de l'effet antiparasitaire d'une substance produite par une bactérie du sol, *Streptomyces avermitilis* (Lespine 2020).

Leur mise sur le marché remonte aux années 80, d'abord comme pesticide pour l'agriculture puis comme spécialité pharmaceutique (Lespine 2020).

Les avermectines ont d'abord été utilisées en agriculture et en horticulture puis pour le traitement du bétail car elles sont efficaces contre une large gamme d'acariens et d'insectes (Liebig et al. 2010). Aujourd'hui, un grand nombre d'ivermectines a été synthétisé et isolé dans le but d'optimiser les capacités insecticides principalement dans un but agronomique. Malgré leurs structures complexes, elles sont synthétisées à grande échelle. On compte aujourd'hui 8 molécules d'ivermectines isolées se différenciant par une subtile diversité de groupes chimiques (méthoxy ou hydroxy) sur le carbone C5 de la structure chimique (A1a, A1b, A2a, A2b, B1a, B1b, B2a et B2b). L'ivermectine, la sélamectine, la doramectine,

l'éprinomectine, l'abamectine, l'émamectine sont des dérivés de l'ivermectine (Bai, Ogbourne 2016). Seule la sélamectine et l'éprinomectine sont retrouvées dans les spécialités vétérinaires de lutte contre les parasites des carnivores domestiques. La [figure 6](#) retrace l'évolution dans le temps des différentes ivermectines et leur particularités.

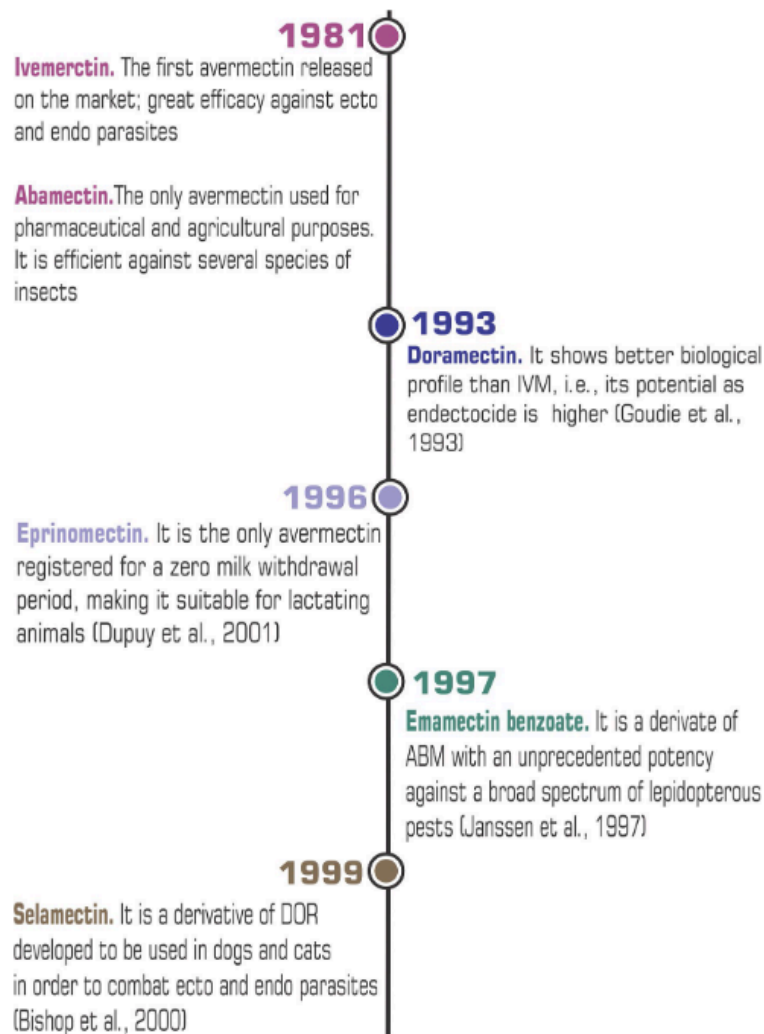


Figure 6 : Développement des Avermectines sur le marché (De Souza, Guimarães 2022)

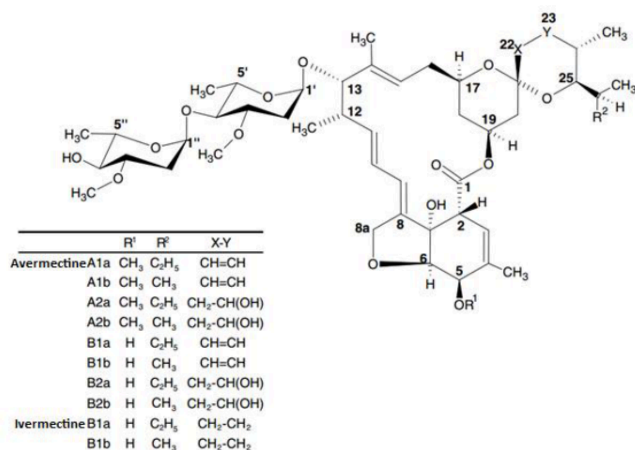


Figure 7: Structure chimique de l'ivermectine (Bruxaux 2013)

Les avermectines partagent avec les milbémycines un noyau lactone et représentent donc les lactones macrocycliques.

Tableau (I): Classification de la famille des lactones macrocycliques (Lesieur 2017)

Structure de base	Familles	Bactéries	Molécules
<b>LACTONES MACROCYCLIQUES</b>	<b>AVERMECTINES</b>	<i>Streptomyces avermitilis</i>	Ivermectine
		<i>Streptomyces avermitilis</i>	Eprinomectine
		<i>Streptomyces avermitilis</i> mutant	Doramectine
		<i>Streptomyces avermitilis</i> mutant	Sélamectine
	<b>MILBEMYCINES</b>	<i>Streptomyces cyanogriseus</i>	Moxidectine
		<i>Streptomyces hygroscopicus</i>	Milbémycine oxime

Le représentant des avermectines le plus étudié est l'ivermectine (Liebig et al. 2010). Cela s'explique en grande partie à cause de sa large répartition dans les produits de lutte contre les nuisibles pour les animaux de production qui a suscité beaucoup d'intérêt dans l'agronomie et l'écologie des sols. L'ivermectine sera donc principalement utilisée dans cette partie pour illustrer les propriétés des avermectines.

## Propriétés physico-chimiques et comportements dans les milieux

Les propriétés physico-chimiques d'un composé déterminent son devenir dans l'environnement. Ainsi, un certain nombre d'études ont mis en évidence les caractéristiques physico-chimiques des avermectines et ont pu prévoir le comportement de ces molécules dans les milieux. Il est à noter que la majorité de ces études s'intéresse le plus souvent à l'ivermectine, substance largement présente dans les antiparasitaires pour animaux de production.

Il est admis que les avermectines se volatilisent peu dans l'atmosphère en raison de leur pression de vapeur saturante faible ( $<1,5 \times 10^{-9}$  mmHg pour l'ivermectine); ainsi la contamination des milieux naturels par l'air est peu probable (Liebig et al. 2010).

Leur solubilité dans l'eau est relativement faible ce qui fait des avermectines des molécules majoritairement hydrophobes. Les avermectines ne se dissolvent pas dans l'eau et se retrouvent donc sur les sols et sédiments. Elles sont hydrophobes du fait de leur coefficient de partage octanol/eau supérieur à 3 (Liebig et al. 2010).

Les avermectines possèdent également un coefficient d'adsorption sur le carbone organique élevé qui varie selon le type de sol. Une molécule qui a un coefficient  $> 1000$  est considérée comme étroitement liée à la matière organique du sol. En effet, plus le KCO est élevé, plus l'élément se fixe au carbone organique présent dans le sol et les sédiments (Prasse, Löffler, Ternes 2009). Les avermectines sont donc des molécules qui se fixent à des particules organiques et qui précipitent au fond de l'eau.

Ces caractéristiques reflètent la faible biodégradabilité de la molécule. Il est souligné que les résidus de dégradation peuvent varier en fonction du milieu de dégradation (eau, sol..)(Bai, Ogbourne 2016). De part leur précipitation sur les fonds aquatiques, les espèces benthiques sont des victimes indirectes.

La demi-vie des avermectines varie de 0.5 à 100 jours dans les différents milieux environnementaux (Bai, Ogbourne 2016). C'est dans les sédiments que les avermectines sont les plus persistantes.

Il a été montré que l'ivermectine est photodégradable en quelques heures notamment lors des saisons sèches. En condition aérobie dans le sol, l'ivermectine a une demi-vie de dégradation qui varie entre 7 et 14 jours. Cette demi-vie de dégradation est plus longue pour l'ivermectine B1a (2-8 semaines)(Halley, VandenHeuvel, Wislocki 1993).

Cependant ces molécules actives présentes dans les fèces sont protégées de la lumière solaire. De ce fait, dans les bouses il est possible que les molécules persistent plusieurs centaines de jours en hiver (Kövecses, Marcogliese 2002). Dans les années 2010, la dégradation de l'abamectine par des bactéries a été signalée.

Bien que les avermectines présentent une demi-vie courte en suspension dans l'eau, elles sont classées H410 par les instituts de toxicologie. On retrouve cette classification dans les fiches de consignes destinées aux utilisateurs des avermectines dans le cadre de leur utilisation pour les cultures (Agilent Technologies Manufacturing 2016). La classification H410 indique que la molécule est très toxique pour la vie aquatique avec des effets à long terme.

Une étude de 2013 (Litskas et al. 2013) caractérise l'éprinomectine comme modérément à fortement persistant dans les sols. La DT50 pour ce composé dans le fumier de bovins était de 333 jours. Ce constat de longue persistance souligne une charge élevée dans le sol après l'épandage de fumier sur les terres ou par défécation directe sur les prairies.

Un autre exemple soulignant l'importance de l'étude de ces molécules est que certaines, comme la sélamectine, sont classées molécules PBT.

Malgré que les concentrations d'ivermectines dans les produits phytosanitaires soient plus élevées que dans les spécialités pharmaceutiques, la sévérité des conséquences doit interpeller et doit appeler à considérer ces principes actifs comme présentant un risque potentiel pour les écosystèmes.

## Pharmacocinétique

Dès 1989, il est montré que les avermectines sont faiblement métabolisées et que les molécules, telles que l'ivermectine sont retrouvées dans les fèces des animaux traités sous forme inchangée (Halley, Nessel, Lu 1989).

La principale voie d'excrétion est celle des fèces. Les fèces constituent un microhabitat riche et abritent de nombreux invertébrés.

Les avermectines sont aussi, en moindre quantité, éliminées dans les urines, le lait et les poils.

En fonction des formulations (voie d'administration et rémanence plus ou moins longue), l'élimination des substances peut durer jusqu'à plusieurs semaines après l'application ou l'administration du médicament (Liebig et al. 2010). La biotransformation des avermectines est faible et les molécules persistent longtemps dans l'organisme. L'élimination est lente et se fait principalement par voie biliaire via le cycle entéro-hépatique ce qui concourt à leur persistance assez longue dans l'organisme. La sélamectine possède une demi-vie pouvant atteindre 11 jours. Il a été mis en évidence que la sélamectine est détectable dans le sang 30 jours après l'administration cutanée. Cette caractéristique confère l'avantage aux antiparasitaires d'être efficaces plusieurs semaines et d'avoir un pouvoir rémanent.

L'éprinomectine possède une demi-vie plus courte que la sélamectine (environs 4-5 jours), cependant elle est également faiblement métabolisée. Elle se lie fortement aux protéines plasmatiques et se distribue facilement à l'ensemble des tissus, son élimination est également lente.

Chez les animaux traités, la sélamectine est absorbée par la peau dans le système circulatoire et se répand dans les glandes sébacées (Hovda, Hooser 2002). Bien qu'elle soit appliquée en spot-on, la sélamectine a un mode d'action systémique et est excrétée dans l'urine et les fèces. Des résidus sont également retrouvés dans les poils des animaux traités. La sélamectine n'est pas fortement métabolisée et est en grande partie excrétée sous forme inchangée. Il n'existe pas de données sur la toxicité des métabolites de la sélamectine, mais

les métabolites des avermectines sont généralement considérés comme moins toxiques que les composés d'origine (Lumaret et al. 2012).

Ainsi des LMR (limites maximales de résidus) ont été imposées pour protéger le consommateur concernant les denrées alimentaires d'origine animale. On sait par exemple que la demi-vie de l'ivermectine dans le lait est de 2 à 4 jours, mais leur présence persiste plus de 20 jours (Bai, Ogbourne 2016).

Comme déjà cité précédemment, les avermectines peuvent avoir des devenir dans l'animal traité et dans l'environnement différents en fonction de la voie d'administration et de la forme galénique. Ainsi un échec thérapeutique par une avermectine peut être concluant avec une autre.

De plus, les interactions médicamenteuses entre les avermectines et les autres spécialités vétérinaires sont peu connues.

Les résidus de l'éprinomectine retrouvés dans le lait sont négligeables comparé aux autres avermectines ce qui lui confère la capacité d'être administrée à des femelles en lactation sans risque pour le consommateur (Dupuy et al. 2001).

### **Mode d'action**

Les avermectines sont des composés anthelminthiques, insecticides et acaricides (puces, tiques, gale principalement). Ces molécules sont couramment utilisées pour leur double action. Elles sont couramment retrouvées dans des antiparasitaires qui traitent les parasites externes et internes. Ce spectre d'activité très large est apprécié par le grand public car il en simplifie l'administration (Exemple: Broadline ,Nexgard Spectra...).

Leur action neurotoxique est basée sur le blocage de l'influx nerveux et de la contraction musculaire. Elles agissent principalement sur deux types de récepteurs.

- Elles se fixent sur les **récepteurs GABAergiques** (acide aminobutyrique) au niveau des synapses nerveuses et favorisent ainsi l'entrée des ions chlorures à l'intérieur des cellules. Le GABA est un neurotransmetteur présent dans les synapses neuro-musculaires. La perméabilité des cellules neuronales aux ions



chlorure est à l'origine de la paralysie flasque des espèces cibles (Duce, Scott 1985).

- Elles agissent également sur d'autres **canaux chlorures voltage dépendants** indépendants du GABA mais **dépendant du glutamate** présents dans les cellules nerveuses et musculaires des invertébrés provoquant l'ouverture de ces canaux. Ils jouent un rôle primordial dans le maintien des états d'équilibres cellulaires . Elles ont donc un rôle d'activateur et potentialisent l'action du glutamate lorsqu'il est présent (Cens et al. 2022). Une fois ouvert, les canaux restent dans cet état un long moment.

Ces deux actions sur les récepteurs synaptiques augmentent la perméabilité des membranes cellulaires aux ions, ce qui perturbe le phénomène de neuro-transmission de l'influx nerveux et a pour conséquence d'inhiber l'activité cellulaire au niveau musculaire entraînant la paralysie et la mort des invertébrés cibles dans un délais de 24 heures environs.

Ces neurotoxines ne sont pas des antagonistes à proprement parler mais plutôt des modulateurs allostériques positifs des récepteurs canaux dits LGIC (ligand gated ion channels)(Cens et al. 2022).

Les mammifères ne possèdent pas de canaux chlorures gérés par le glutamate ce qui procure une faible toxicité et donc une innocuité aux espèces traitées. En ce qui concerne les canaux GABA dépendant, ils sont présents dans le système nerveux des vertébrés mais les avermectines et dérivés ne possèdent pas la capacité de traverser la barrière hémato-méningée (Bécourt 2013).

Attention cependant aux chiens porteurs de la mutation MDR1. Ce sont des animaux plus sensibles car cette mutation entraîne une anomalie de conformation de la glycoprotéine P qui limite l'absorption de différentes molécules et évite le passage de la barrière hémato-méningée (Laffort 2013). Les lactones macrocycliques dans leur globalité sont donc à proscrire. Cette mutation est congénitale ; en absence d'une efficacité de la protéine, les avermectines peuvent sortir du système circulatoire et ainsi atteindre le système nerveux en traversant la barrière hémato-méningée.

Il a été montré que les différents membres de la famille des avermectines peuvent avoir des spécificités d'espèces et ont donc des mécanismes spécifiques. En effet, les différentes

avermectines contiennent des composés structurels dont les combinaisons entraînent la diversité de molécules que l'on connaît actuellement. Cette différence joue un rôle dans leur mécanisme d'action car il a, par exemple, été prouvé que des strongles résistants à l'ivermectine sont sensibles à l'abamectine (Bai, Ogbourne 2016).

Les avermectines ont également un impact sur la fonction et le cycle de reproduction des espèces cibles, notamment en diminuant la ponte des femelles, en altérant les organes reproducteurs et la mue des nymphes, ou encore en empêchant l'éclosion des œufs.

L'impact de la sélamectine (Dryden, Payne, Smith 2007) et de l'afoxolaner (Hunter et al. 2014) sur l'émergence des larves de *Ctenocephalides felis* a par exemple été prouvé.

- **B-2 - Les isoxazolines**

Les isoxazolines sont issues de modifications structurelles des diamides réalisées au début des années 2000 (Nissan Chemical) (Cens et al. 2022). En 2004, la première isoxazoline possédant une activité insecticide est synthétisée. Ce n'est qu'après 2010 que les isoxazolines enrichissent le marché vétérinaire (Lesieur 2017). La 1<sup>ère</sup> isoxazoline mise sur le marché est l'afoxolaner en 2013 via la spécialité NEXGARD (Wells, Collins 2022). Les molécules les plus couramment retrouvées dans les antiparasitaires des chiens et des chats sont la sarolaner, lotilaner, fluralaner et afoxolaner.

Ces molécules sont récentes et très prometteuses sur le marché des antiparasitaires. Il semblait donc essentiel de s'y intéresser.

## Propriétés physico-chimiques et comportements dans les milieux

Les isoxazolines sont caractérisées chimiquement par un noyau isoxazole.

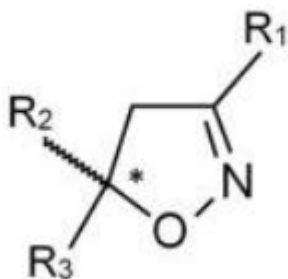


Figure 8: Base structurelle du noyau isoxazole commun aux isoxazolines (Lesieur 2017)

Le développement des isoxazolines s'est inspiré des molécules portant ce noyau isoxazole synthétisées de façon naturelle chez des bactéries, champignons et autres espèces aquatiques et végétales à des fins de protection et de lutte contre les stress organiques et environnementaux que ces espèces peuvent rencontrer (Lesieur 2017).

Le coefficient de partage des principaux composés d'intérêt (fluralaner, sarolaner, afoxolaner) est élevé (supérieur à 3). Il reflète leur caractère hydrophobe/lipophile. La solubilité dans l'eau est inférieure à 1µg/L. De la même façon que les avermectines et dérivés, les isoxazolines n'ont pas tendance à rester en suspension dans l'eau et se dépose sur les fonds. La volatilité de ces principes actifs est négligeable donc la pollution de l'air est anecdotique. Les isoxazolines sont sensibles à la lumière de même qu'à la chaleur (Liu et al. 2012). Il est admis que le fluralaner est très persistant dans le sol. (Wells, Collins 2022).

A noter que les isoxazolines présentes dans les antiparasitaires pour carnivores domestiques entrent dans le groupe de molécules dites per- et polyfluoroalkyles (PFAS). C'est à dire que chimiquement, les PFAS ou leurs produits de dégradation sont connus pour leur potentiel d'accumulation chez l'homme, les animaux et l'environnement et sont omniprésents dans l'environnement mondial. En raison de leurs propriétés et de leur utilisation dans de nombreux produits de consommation, cette classe de substances constitue un risque potentiel pour la santé humaine et l'environnement. (European Medicines Agency EMA 2023).

## Pharmacocinétique

A la lecture des RCP on peut retenir que les isoxazolines administrées par voie orale ou topique sont absorbées de manière systémique. L'absorption orale est plus rapide. Les isoxazolines sont absorbées et accumulées dans le sang des animaux traités. Elles ont des demi-vie plasmatiques variables, de 12 à 15 jours pour le fluralaner et de 14 jours pour l'afoxolaner pour les spécialités par voie orale. Les demi-vies plasmatiques peuvent dépasser les 20 jours pour les spécialités spot-on. Leur lente élimination du plasma permet de maintenir des concentrations actives dans le sang vis à vis des parasites hématophages.

L'élimination de ces molécules se fait majoritairement par voie biliaire.

En fonction de l'isoxazoline, l'excrétion dans les fèces peut se faire sous la forme inchangée à 90%, comme c'est le cas pour le fluralaner. L'afoxolaner lui, est excrété dans les fèces sous la forme d'un mélange de molécule mère inchangée et de métabolites.

Pour avoir une idée, il est considéré que 80 à 98% du principe actif administrés au bétail sont excrétés dans les fèces sans être métabolisés (De Souza, Guimarães 2022). On comprend pourquoi les traitements antiparasitaires pour les animaux de compagnie, de plus en plus nombreux, suscitent aujourd'hui cet intérêt.

Il a été montré que les isoxazolines peuvent s'accumuler dans la peau et les cheveux ce qui suggère que la dissémination dans l'environnement peut également se faire par la peau et les poils (Diepens et al. 2023). En 2017, les ectoparasitocides des animaux de compagnie ont été identifiés comme une source de pollution des cours d'eau (Sadaria et al. 2016). Une étude néerlandaise de 2022 a analysé des échantillons de poils de chiens traités par du fluralaner. L'analyse de ses phanères révélait la présence de fluralaner. Des échantillons d'eau, après une baignade d'animaux également traités au fluralaner, ont révélé des quantités supérieures aux normes en vigueur dans ce pays, ce qui soulignent un risque pour l'écosystème aquatique. (Diepens et al. 2023). La [figure 9](#) issue de cette étude, est un autre exemple qui schématise les voies d'accès aux écosystèmes des antiparasitaires.

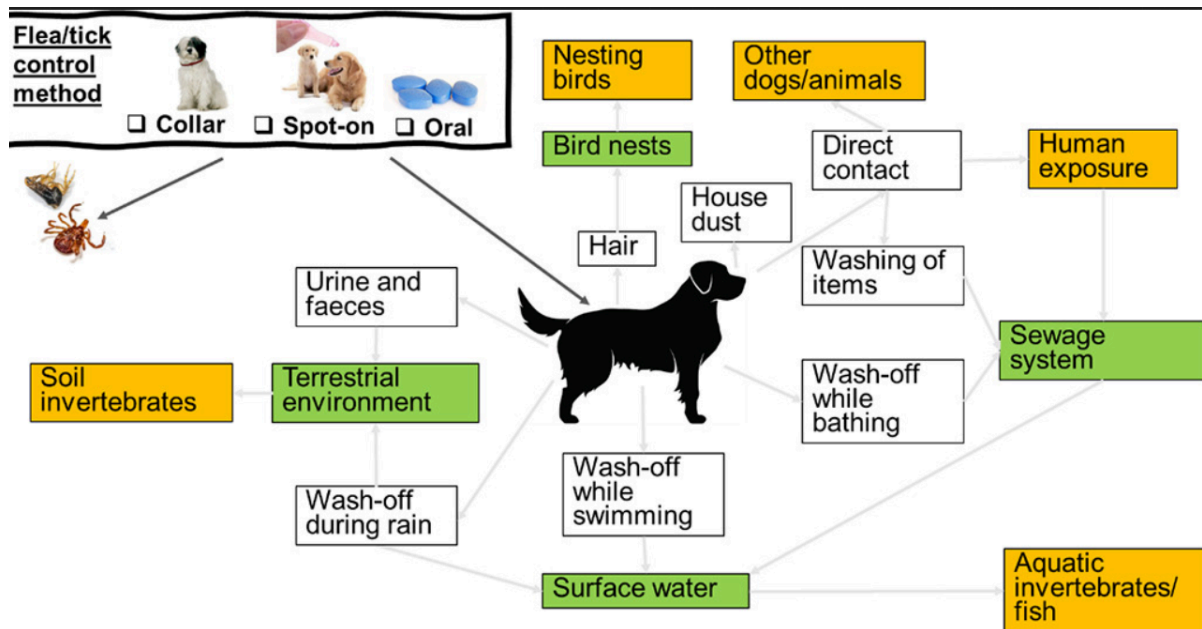


Figure 9: Voies de répartition dans l'environnement des substances antiparasitaires appliquées ou administrées à un chien (Diepens et al. 2023).

Aucune étude n'estime de façon chiffrée les concentrations de ces résidus dans les excréments.

### Mode d'action

De même que les avermectines, les isoxazolines exercent une action sur les canaux chlorure glutamate dépendant mais leur site de fixation est différents des lactones macrocycliques. Cependant, elles jouent un rôle inverse car elles empêchent l'entrée des ions Cl<sup>-</sup> dans les cellules, ce qui augmente la stimulation nerveuse et crée une hyperexcitation conduisant à la mort des espèces cibles. Ce sont des antagonistes non compétitifs de ces canaux (Cens et al. 2022).

Les mammifères tolèrent très bien les isoxazolines pour la même raison que celle évoquée pour les avermectines. Cependant, le risque pour les chiens présentant la mutation MDR1

est différent, comme le souligne une étude de 2014, qui prouve l'innocuité du fluralaner per os chez des chiens border collies présentant un défaut du gène MDR1 (Walther et al. 2014). Les isoxazolines ont l'avantage de ne pas interférer avec le glycoprotéine P, ce qui rend ces animaux pas plus vulnérables que les autres au risque de toxicité. Les isoxazolines ont également une action sur les canaux GABA en les bloquant. Leur action est à la fois larvicide et adulticide et l'effet léthal s'opère quelques heures après l'ingestion sanguine.

*Les deux familles de principe actifs étudiés ont prouvé leur efficacité sur les espèces cibles et leur innocuité chez les mammifères. Cependant, via les modes de contamination environnementale de par leurs voies d'élimination, ils sont susceptibles d'entrer en contact avec les espèces non cibles appartenant aux mêmes groupes taxonomiques que les parasites visés. L'étude de l'impact environnemental découle de ce constat.*

### C- Impacts environnementaux

Il existe un grand nombre de preuves concernant l'écotoxicité de différentes molécules utilisées dans l'agriculture. Comme il a déjà été souligné, la volonté et le besoin de récolte a largement contribué au développement de produits phytosanitaires contenant des insecticides. Qu'en est-il de l'usage des antiparasitaires composés des molécules d'intérêt ? Cette illustration ([figure 10](#)) synthétise les échanges et le rôle clé de chaque maillon de la chaîne trophique. Les stress environnementaux tel que la présence dans le sol de molécules toxiques déséquilibrent facilement cette organisation si bien rodée comme évoquée dans la partie I.

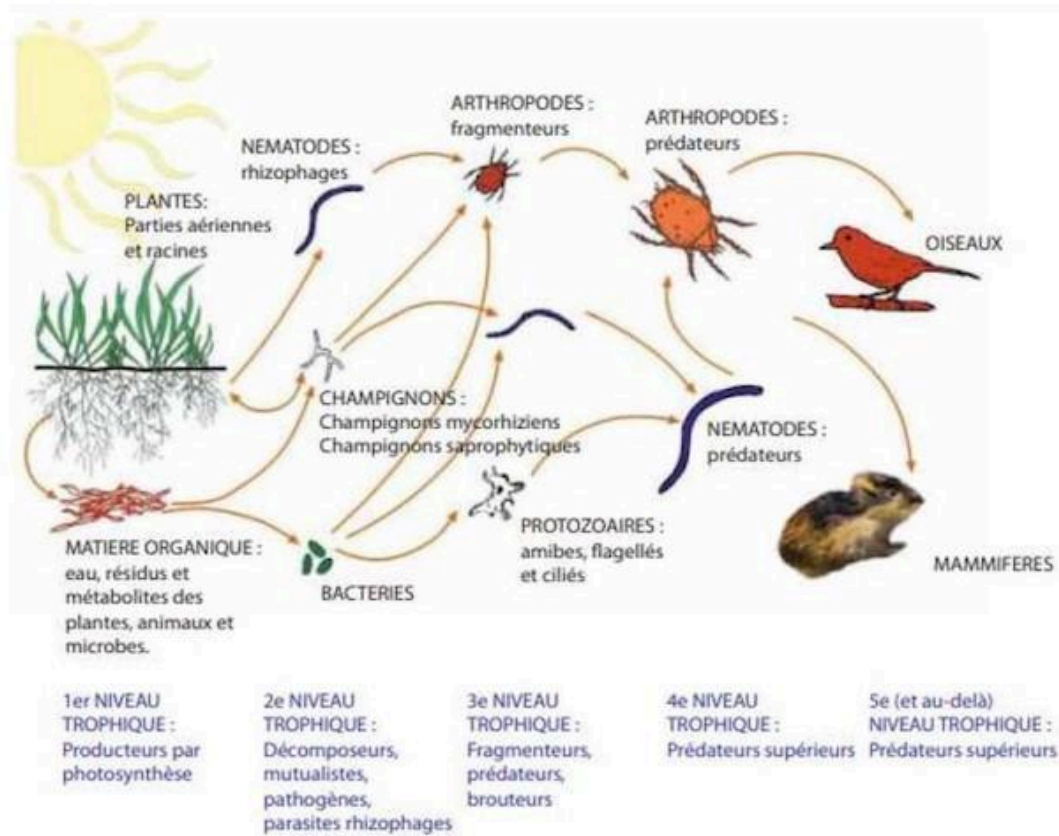


Figure 10: Biodiversité des sols et interdépendance entre les organismes vivants (Vincent, Auclerc, Leyval 2022)

Concernant les impacts environnementaux présentés ci-dessous les études répertoriées s'intéressent principalement aux espèces **aquatiques et terrestres** très largement évocatrices de la santé d'un écosystème jouant le rôle de bioindicateurs de la toxicité du sol et intervenant à la base de la chaîne trophique comme illustré ci dessus.

Un article de 2022 a recensé des centaines d'études concernant certaines molécules couramment utilisées au Royaume uni (Wells, Collins 2022). Parmi elles le fluralaner, l'afoxolaner et la sélamectine. Les données de cette méta analyse sont utilisées tout au long de ce travail qui a pour but de souligner les effets indésirables sur les **espèces non cibles**.

- **C-1- Avermectines**

La majorité des études consacrées à l'écotoxicité des avermectines se concentre sur les rôles dans la protection des cultures, notamment pour la lutte contre les ravageurs telle que l'abamectine. Elles se sont aussi focalisées sur les molécules présentes dans les antiparasitaires pour les animaux de production telle que l'ivermectine, première avermectine à être commercialisée.

Ainsi, il est intéressant de prendre en compte les études concernant l'ivermectine et l'abamectine car appartenant à la famille des avermectines ; ces études soulignent l'impact potentiel des autres dérivés des avermectines présents dans les antiparasitaires des carnivores domestiques.

### **Ivermectine et abamectine**

Il a été prouvé des effets indésirables sur des espèces d'**abeilles** (*Apis mellifera ligustica* et *Apis cerana*) exposées à l'abamectine. L'expression de protéines essentielles et les voies de métabolisation des acides aminés, lipides et glucides sont impactées. Il a été constaté que les effets néfastes sont significativement variables entre espèces avec des expressions de gènes différentes, impactant la qualité de la cuticule notamment, pour une même exposition à l'abamectine. Il en est de même pour le taux de mortalité, l'exposition dans cette étude s'étant basée sur les concentrations définies par le fabricant du produit insecticide (Li et al. 2022). Sur le plan des pratiques agricoles, ce genre d'études a permis d'adapter les pratiques comme par exemple de ne pas utiliser certains pesticides en période de floraison. Cependant, ces informations sont peu interprétables lorsque l'on souhaite considérer ces molécules comme spécialité pharmaceutique pour les carnivores domestiques. Le mode d'utilisation et les concentrations probablement retrouvées dans le milieu ne sont pas comparables.

L'effet de l'abamectine sur *Schizothorax prenanti*, une espèce de **poisson asiatique** a montré que l'exposition à des doses sublétales d'abamectine pendant 8 jours entraîne des lésions sur l'ADN (Hong et al. 2020). Des phénomènes d'apoptose et la présence d'espèces réactives à l'oxygène ont été détectées en quantité anormale. Des désordres enzymatiques principalement hépatiques ont également été notés comme des troubles de l'activité de



superoxyde dismutase et de la catalase. Les CL50 étaient respectivement de 33,32 et 15,98 µg/L après 48 et 96 heures, avec une concentration sûre de 2,30 µg/L. L'inhibition des antioxydants a augmenté les dommages hépatiques, même à une concentration d'abamectine de 0,5 µg/L, qui est bien inférieure à la concentration sûre et à la concentration environnementale.

Il en est de même dans cette étude chinoise de 2023 qui révèle les conséquences métaboliques et cellulaires de l'abamectine sur l'écrevisse *Procambarus clarkii*. L'apoptose et les dommages oxydatifs seraient responsables d'une altération du système immunitaire (Guan et al. 2023).

***Daphnia magna*** est l'espèce d'eau douce la plus sensible à l'ivermectine et à l'abamectine. Dans les années 90, dans le cadre de leur utilisation comme antiparasitaire pour les animaux de production, les études évaluent les DL50 (Dose létale pour 50% de la population) pour différentes espèces répertoriées dans le tableau (II).

Tableau (II): Exemple d'étude d'écotoxicité basée sur la DL50 appliqué à deux types de lactones macrocycliques ivermectine et abamectine sur 3 espèces non cibles.(Halley, VandenHeuvel, Wislocki 1993)

	Ivermectine DL50	Abamectine DL50
Daphnie	0.025 mg.L-1	0.34mg. L-1
Truite arc en ciel	3.0 mg.L-1	3.2 mg.L-1
Vers de terre	315 mg.L-1	28 mg.L-1

Cette étude, dont sont issus les résultats du tableau II, conclue que “ comme l'abamectine et l'ivermectine subissent une dégradation rapide à la lumière et dans le sol, et se lient étroitement au sol et aux sédiments, elles ne s'accumulent pas et ne subiront pas de translocation dans l'environnement, ce qui minimisera tout impact environnemental sur les organismes non ciblés résultant de leur utilisation”. Cette courte conclusion illustre l'idée que les scientifiques se faisaient sur les molécules types lactones macrocycliques il y a une trentaine d'années.

Des études plus récentes (Schweitzer et al. 2010) ont confirmé le risque d'une exposition chronique à de l'ivermectine pour les daphnies dans le cadre de l'utilisation comme antiparasitaire chez les bovins. Des effets significatifs sur la biomasse et la croissance larvaire ont été relevés. A la concentration la plus élevée dans les eaux de surface qui correspondait à la concentration maximale d'excrétion des bovins, la mortalité était de 100%.

Il a été démontré que l'ivermectine est hautement toxique pour les espèces aquatiques d'eau douce, la CSEO étant aussi basse que 0,0003 ng L<sup>-1</sup> pour *Daphnia magna* (Garric et al. 2007).

Une étude type bio-essais à large échelle a tenté de reproduire un micro-écosystème (type microcosme) en faisant intervenir différentes espèces d'invertébrés, notamment des collemboles et enchytraeidés (famille de vers de terre) permettant les phénomènes de mutualisme, de prédation et de compétition. Pendant 98 jours, l'abondance et la composition du micro-écosystème ont été suivies. Ces deux paramètres ont été significativement impactés en corrélation avec la concentration d'exposition, même pour les concentrations les plus faibles (0.25mg/kg) (Jensen, Scott-Fordsmand 2012).

Ces études ont permis de souligner la toxicité de l'abamectine et de l'ivermectine dans le cadre de leur utilisation en tant que pesticides (Bai, Ogbourne 2016). Tous ces marqueurs sont le reflet de la présence d'un stress notamment environnemental dans le cadre des études d'écotoxicité.

L'abamectine est par ailleurs reconnue comme hautement toxique par la majorité des instances de santé et de protection de l'environnement (Europe, France, Etat-Unis...)  
Toutes ces publications, qui ne sont qu'une petite poignée parmi tous les papiers existants, permettent d'illustrer l'intérêt des scientifiques pour l'impact sur les espèces non cibles.

Qu'en est-il des principes actifs reliés à la médecine des carnivores domestiques ?

### **Sélamectine**

Une étude ayant servi de support à la rédaction du CVMP 2002 a évalué la toxicité de la sélamectine sur l'espèce *Daphnia magna*. Dans des conditions d'eau douce statique en présence de sédiments avec une PEC de 0,02 µg/L, la valeur CE50 de 48 heures pour *D.*

*magna* était de 0,24 µg/L , avec une CSEO de 0,073 µg/L. Pour une **crevette** de la famille des mysidées, elle était, après 96 heures, de 28 ng/L. (Lumaret et al. 2012). La sélamectine présente une toxicité aiguë pour *D.magna* mais l'hypothèse d'exposition environnementale a été jugée négligeable, en effet dans cette étude la PEC/PNEC était inférieure à 1.

Cette étude a notamment servi de base dans le rapport d'évaluation scientifique du STRONGHOLD qui s'accompagne d'estimation quant à la présence de sélamectine sur l'animal traité " *On estime qu'un maximum de 10 % de la dose sera disponible après 2 heures, ce qui correspondrait à 12 mg pour un chien de 15 kg*"(Wells, Collins 2022). L'origine de ces données n'est cependant pas connue.

### **Eprinomectine**

L'efficacité de l'éprinomectine présent dans des bouses sur des diptères nuisibles s'est révélée satisfaisante. Cependant d'autres espèces non nuisibles sont, par conséquent, impactées. Une étude révèle les conséquences sur les populations de bousiers. Une mortalité anormale du **bousier *Onthophagus taurus*** a été mise en évidence à la suite de l'administration d'une solution spot on sur des bovins. Une mortalité importante s'est également produite parmi les **coléoptères** nourris avec des fèces collectées 3 jours après le traitement (Lumaret et al. 2012).

Or, tous les invertébrés du sol participent à la décomposition et au recyclage de la matière organique essentiels à la structure et la diversité des sols.

Il est donc admis que de faibles concentrations d'ivermectines peuvent affecter de manière significative les organismes non cibles dans les différents compartiments de l'environnement tels que le sol, l'eau et les sédiments (Lumaret et al. 2012).

Les effets des rejets d'ivermectines sur les êtres vivants des milieux en contact avec les animaux traités dépendent des concentrations, de la voie d'administration, de la quantité d'animaux traités sur une zone donnée...Aussi la sensibilité de chaque espèce est différente et dépend de la molécule présente (Bai, Ogbourne 2016).

Depuis plus de 30 ans, les ivermectines suscitent l'intérêt des chercheurs d'abord dans un contexte de protection des cultures puis dans un souci de lutte contre les parasites des

animaux de production notamment les ruminants. Les informations concernant les molécules présentes dans les spécialités pharmaceutiques à disposition des chiens et des chats restent malheureusement limitées.

L'impact largement étudié des avermectines types ivermectine et abamectine doit susciter l'intérêt de la communauté scientifique concernant les antiparasitaires actuels utilisés chez les chiens et les chats en nombre non négligeable. En effet, un quart des foyers français possède au moins un chien ou un chat (Lafon 2018), et la médicalisation de ces animaux ne cesse de progresser. Ces études sur les organismes non cibles sont fastidieuses car une même espèce ne répondra pas de la même façon aux différentes molécules. Par exemple, il est montré que la sensibilité de certains récepteurs cellulaires de l'abeille ne présentent pas la même sensibilité aux avermectines qu'aux isoxazolines (Cens et al. 2022).

- **C-2 - Isoxazolines**

Des centaines de publications ont largement mis en évidence et étudié le mode d'action des isoxazolines sur les espèces cibles et leur sécurité d'action pour les carnivores domestiques. Le but n'est pas d'en faire une synthèse car elles ont toutes prouvé l'efficacité de ces molécules contre les principaux parasites (Burgess et al. 2020). De récentes publications en ont déjà fait des synthèses (Zhou, Hohman, Hsu 2022).

Ce sont toutes les preuves d'efficacité de ces molécules qui interpellent sur les conséquences pour les espèces non cibles et qui peuvent servir de base pour avoir une idée des conséquences sur les espèces non cibles appartenant pour certaines aux mêmes groupes taxonomiques.

Tout comme pour les avermectines, cette partie s'intéresse aux études réalisées sur des espèces non cibles.

### **Fluralaner**

La DL50 a été déterminée sur le **poisson zèbre *Danio rerio***, celle-ci est supérieure à 10 mg/L à 24 heures après que l'espèce aquatique ait été exposée au fluralaner. Une augmentation des activités enzymatiques antioxydantes tel que celle du complexe cytochrome P450, met en évidence une réaction de défense rapide contre la toxicité du fluralaner (Jia et al. 2018).

Malgré une accumulation du fluralaner, aucune donnée sur la toxicité chronique n'est renseignée car l'élimination a été jugée très efficace ; après 15 jours d'exposition et 6 jours dans l'eau propre, les concentrations de fluralaner dans le poisson zèbre étaient de 0.113 mg/kg. Cette étude a jugé faiblement toxique le fluralaner sur cette espèce aquatique. La mise en évidence du rôle des gènes comme le gène CAT (gène codant pour la chloramphénicol acétyl transférase, enzyme anti-oxydante) dans l'élimination du fluralaner peut donner lieu à de futures études en prenant ce gène comme biomarqueur. L'activité enzymatique antioxydante a bien été identifiée sans preuve du caractère toxique. Concernant les espèces non cibles invertébrés, une étude ayant servi d'appui à la rédaction de l'EPAR (rapport d'évaluation scientifique) d'une spécialité vétérinaire pour volaille contenant du fluralaner a chiffré la CSEO à 47 ng/L pour l'espèce *Daphnia magna*, notamment par rapport aux performances de reproduction. De ces observations, a découlé la qualification du fluralaner comme toxique lors d'une réunion du CVMP en 2017 (Wells, Collins 2022). Aucune étude ne prouve l'impact sur les espèces non cibles de fluralaner dans les fèces des animaux traités malgré qu'il y soit retrouvé en concentration élevée. (Wells, Collins 2022)

### **Afoxolaner**

Une étude visant à prouver l'efficacité de l'afoxolaner dans le traitement contre les maladies transmises par les insectes chez l'homme a souligné sa plus grande efficacité par rapport au fluralaner (Miglianico et al. 2018). Elle n'a pas été réalisée dans un but de recherche d'écotoxicité. Malgré sa popularité, il n'y a donc aucune donnée actuellement disponible concernant l'écotoxicité de l'afoxolaner sur les organismes non cibles (Miglianico et al. 2018).

### **Sarolaner**

Une étude a été réalisée sur des **vers de terre** *Eisenia fetida* dans le but de mettre en évidence l'impact du sarolaner. Ces espèces sont des éléments clés dans la décomposition et le recyclage de la matière organique dans le sol. Les vers de terre ont été directement mis en contact avec la substance et ont également été mis en contact avec du compost comportant des fèces d'animaux traités au sarolaner. Aucune différence significative entre les groupes

tests et témoins n'a été relevée au cours de l'étude qui s'est déroulée sur une période de 30 jours. Le cycle de vie et de reproduction d'un ver de terre peut être compté en mois, voire en année. L'étude a donc été menée sur un temps relativement court ; l'impact sur la létalité à court terme est donc inexistant, mais l'essai est trop court pour apprécier l'impact sur la reproduction (Romero et al. 2021).

Mis à part les études prouvant l'efficacité du **lotilaner**, aucune étude n'est disponible afin d'évaluer l'impact environnemental du lotilaner. Il en est de même pour l'**esafoxolaner**. Une autre difficulté soulevée que rencontre les toxicologues est qu'une même famille de molécule n'affecte pas de la même façon différentes espèces. Par exemple, le récepteur glutamate dépendant de la mouche domestique *Musca domestica* est bloqué par le fluralaner alors que le récepteur glutamate dépendant du pou humain *Pediculus humanus* n'est pas affecté par le lotilaner. On note donc une spécificité d'espèces pour les isoxazolines.

- **C-3 - Les effets cocktails**

Les effets individuels de certains principes actifs sont certes inquiétants, comme démontré ci-dessus via les différentes études. Mais les effets cocktails de mélange de plusieurs molécules sont également troublants. Une étude de 2023 (Liang et al. 2023), met en évidence dans le cadre de la protection des cultures que les valeurs de DT50 (taux de dégradation de 50%) chez le vers de terre *Eisenia fetida* sont environ 1,5 fois plus élevées que lors d'utilisation individuelle. Cette étude incluait trois composés dont un avermectine. Cela laisse sous-entendre donc que des antiparasitaires mélangés ont une dégradation dans les sols plus lente et des risques de toxicité sur les espèces non cibles plus fortes. Cet usage sur les cultures reflète bien que les interactions entre molécules sont potentiellement dangereuses, et que dans un sol exposé à un panel de molécules, la dynamique de chacune d'entre elles prises individuellement peut être modifiée.

Il existe des formulations contenant une combinaison de principe actif, démontré comme synergique (Vatta et al. 2019), c'est le cas par exemple du STRONGHOLD PLUS composé de sélamectine et de sarolaner. Dans un présent où le risque de chaque principe actif des

antiparasitaires pour les animaux de compagnie n'est pas clairement défini, les conséquences des effets cocktails seront un grand défi pour l'avenir.

## **Conclusion**

*Au terme de cette 3ème partie portant sur l'intérêt de l'étude des antiparasitaires des carnivores domestiques, leur mode d'action et leur écotoxicité, il est important de retenir que ces médicaments vétérinaires sont largement utilisés et que leur efficacité et leur innocuité sur les carnivores participent à leur large utilisation et à leur popularité auprès du public. De ce fait, il en découle une réflexion autour des impacts environnementaux. Le nombre d'études par molécule n'est pas égal et le besoin d'études standardisées pour étudier l'impact environnemental de chaque molécule est réel. De plus, aucune étude n'a permis d'évaluer quelle quantité de principe actif et de résidus un animal peut émettre dans l'environnement. Bien évidemment, cela dépend de la dose administrée, de l'activité de l'animal en question, de la forme galénique administrée, du milieu exposé... Des modèles mathématiques seraient les bienvenus pour estimer ces quantités afin d'évaluer le risque réel sur la faune non cible.*

*Aucun calcul robuste n'a permis d'estimer les quantités disponibles dans le sol et dans l'eau, après traitement d'un carnivore domestique, en prenant en compte les propriétés physico-chimiques et la dynamique des molécules dans l'environnement.*

*Les études citées précédemment, bien sûr non exhaustives, indiquent que les molécules sont toxiques à différentes concentrations pour un bon nombre d'espèces non cibles mais ces informations sont assez peu indicatives si nous ne savons pas réellement la quantité probablement présente dans l'environnement. Nous avons mentionné plus haut que les calculs de PEC, entrant dans les autorisations d'AMM, ne prennent pas assez en compte les propriétés physico-chimiques des molécules dans les différents substrats.*

*Les effets cocktails sont également à prendre en compte.*

*Enfin, des études récentes suggèrent que les plantes peuvent être affectées négativement.*

*Certaines lactones macrocycliques, notamment la moxidectine, ont influencé significativement les pourcentages et les temps de germination et la croissance des*

*plantes*(Eichberg et al. 2016). *Les plantes sont, comme les invertébrés, de bons indicateurs du niveau de contamination d'une zone donnée. Une attention particulière à ces études devrait être prise dans le cadre de l'étude des impacts environnementaux des médicaments vétérinaires antiparasitaires.*



# IV

## Enquête auprès des ASV

### Connaissances de l'impact environnemental des antiparasitaires externes, intérêt et capacité d'information

*Au nombre de 15 000, les ASV<sup>1</sup> en France sont chargés, sous la responsabilité des docteurs vétérinaires, de la délivrance des antiparasitaires prescrits et travaillent, chaque jour, avec ces médicaments vétérinaires (ONISEP 1997). De plus en plus soucieux de la protection et de la bonne santé de leurs carnivores domestiques, les propriétaires font beaucoup de demandes concernant l'efficacité et l'utilisation des antiparasitaires externes. Ainsi, les ASV sont en première ligne concernant les conseils autour de cette classe de médicaments. Avec près de 22,5 millions de chiens et chats en France en 2021, il paraît essentiel que leur avis soit pris en compte (Delestre 2024). C'est pourquoi un questionnaire a été élaboré dans le but de mieux cerner leurs connaissances et leurs intérêts concernant l'impact environnemental des antiparasitaires externes des carnivores domestiques.*

---

<sup>1</sup> Dans le terme ASV les qualifications d'assistant(e)s et auxiliaires vétérinaires sont indifférenciées. Le terme ASV regroupent l'ensemble du personnel qui travaille au service d'un cabinet/clinique vétérinaire ayant pour rôle la gestion de la clientèle et l'aide au vétérinaire dans les diverses missions thérapeutiques et de soins quotidiens.

*La loi du 19 juillet 1977 (modifiée par la loi du 25 avril 2016), comprend une définition du sondage.*

*"Un sondage est une enquête statistique visant à donner une indication quantitative, à une date déterminée, des opinions, souhaits, attitudes ou comportements d'une population par l'interrogation d'un échantillon"(République française Vie publique 2021).*

*C'est ce qui a été réalisé dans le cadre de cette thèse. Cette nouvelle partie s'intéresse à la construction du sondage, à ses objectifs, à la méthodologie statistique et aux résultats qui en émanent ainsi qu'à leur discussion.*

## A- Matériels et Méthodes

L'objectif du questionnaire est de faire un état des lieux des connaissances et de l'intérêt des auxiliaires spécialisés vétérinaires au sujet de l'écotoxicité des médicaments vétérinaires, et plus particulièrement de celle des antiparasitaires externes concernés dans cette thèse.

- **A-1 - Elaboration**

Un texte d'accroche a permis de poser le cadre et de présenter de façon courte et précise l'objectif du questionnaire. La nécessité de recueillir l'avis des ASV est indiqué, ainsi que des éléments pratiques, mais importants, afin de renseigner le répondant et créer un climat de confiance (nombre de questions, temps estimé, réponses anonymes... ). Le degré d'élocution choisi, langage courant, permet de refléter l'état d'esprit de l'enquêteur et du questionnaire qui se veut simple et accessible. Il a pour objectif de mettre à l'aise les répondants afin d'augmenter le nombre de réponses. L'ensemble de ces éléments permet de satisfaire à une bonne compliance de la part des répondants.

La tournure des questions et les types de propositions ont été choisis dans le but de rendre les études statistiques possibles, avec un jeu de données cohérent, afin de mettre en évidence des conclusions pertinentes et des représentations graphiques parlantes et respectueuses des règles statistiques.

Une importance particulière à la simplicité des questions et des mots utilisés à été apportée. Il en est de même concernant l'ordre des questions. Les deux premières questions concernent les ASV eux-mêmes, cela leur permet de se sentir investis et considérés.

Un effort a été fait concernant la neutralité des questions pour ne pas induire et conduire de manière indirecte à une réponse plutôt qu'une autre.

Onze questions, numérotées, ont été posées. Volontairement la majorité des questions sont de type fermés, ce qui permet d'augmenter le nombre de questions en gardant un temps passé à répondre au questionnaire convenable. Ce type de questions permet également une étude plus facile des réponses.

Cependant, afin d'étoffer le questionnaire et d'alimenter l'analyse des résultats et la discussion, une question ouverte est posée en fin de questionnaire. Elle permet d'approfondir les pratiques quotidiennes dans les cliniques et cabinets vétérinaires au moment de la délivrance des antiparasitaires.

La première question a pour objectif de partager les ASV en fonction du moment de leur formation. Les différentes catégories ont été créées afin d'analyser le contenu des enseignements qui peut fluctuer avec le temps et de savoir si les programmes plus actuels contiennent des notions d'écotoxicité. Les tranches de formation peuvent permettre de mettre en évidence des évolutions dans les programmes de formation mais reflètent aussi le niveau d'expérience. Elles permettent de différencier les ASV qui ont déjà une longue carrière de ceux qui débutent. Enfin, cette catégorisation pourra permettre de différencier l'intérêt que portent les ASV en fonction de leur expérience. La création des modalités s'est basée sur le découpage suivant:

**A- Formation en cours ou datée de moins de 5 ans**

**B-Formation entre 5-10 ans**

**C-Formation entre 10-20 ans**

**D-Formation il y a plus de 20 ans**

La deuxième question permet de différencier les ASV en fonction de leurs structures d'exercice.

Quatre catégories de structures ont été proposées:

- 100% Canine/Féline/NAC*
- Mixte à dominante canine*
- Mixte à dominante rurale*
- Mixte à dominante équine*

Les 3ème et 4ème questions ont pour but de mettre en évidence l'antiparasitaire externe le plus vendu chez le chat et chez le chien. A ce jour, aucune donnée officielle ne rend compte de l'antiparasitaire le plus vendu en France. Il est à noter que les propositions énoncées dans ces questions se limitent aux antiparasitaires externes contenant au moins une avermectine (ou dérivé) ou une isoxazoline comme principe actif.

Cela balaye malgré tout une bonne partie des antiparasitaires utilisés en France. La liste des noms déposés des antiparasitaires externes proposés, certes un peu lourde à lire, permet d'uniformiser les réponses et d'éviter les fautes d'orthographe éventuelles commises par les répondants. Les données auraient été plus difficiles à interpréter si les réponses avaient été libres. Cette liste a été établie via le site de l'ANSES qui répertorie les noms déposés des médicaments présents sur le marché français en fonction du principe actif.

Les questions 5 à 11 sont des questions fermées ayant "Oui" ou "Non" comme modalité de réponse. Elles concernent l'intérêt et la prise de conscience des répondants sur le sujet de l'impact environnemental des spécialités vétérinaires antiparasitaires.

Un court texte explicatif de la notion d'écotoxicité en cours de questionnaire, permet aux répondants de pouvoir continuer à répondre aux questions en étant au courant de ce à quoi fait référence cette notion. En effet, il serait trop vague et inintéressant de répondre à l'ensemble du questionnaire pour les éventuelles personnes ne sachant pas du tout ce que signifie le mot écotoxicité.

Une question ouverte, concernant les recommandations faites lors de la délivrance des antiparasitaires, permet d'étoffer le questionnaire et d'alimenter l'analyse des résultats et la discussion. Elle permet de mettre en évidence d'éventuelles tendances concernant les

pratiques quotidiennes dans les cliniques et cabinets vétérinaires au moment de la délivrance des antiparasitaires.

La dernière question permet d'analyser l'opinion des ASV quant à leur rôle auprès des propriétaires d'animaux de compagnie.

En résumé, le questionnaire contient 2 questions permettant de différencier les ASV (structure d'exercice et moment de formation), 9 questions fermées type "Oui/Non" et une question ouverte.

Le questionnaire complet se trouve en ANNEXE 4.

- **A-2 - Types de variables**

Les variables utilisées sont toutes des variables qualitatives.

En ce qui concerne les deux variables qui distinguent les ASV, ce sont des variables qualitatives nominales car elles ne peuvent pas être hiérarchisées, c'est-à-dire qu'une variable n'a pas plus de force que l'autre.

Les réponses aux questions ayant comme modalités "Oui" ou "Non" sont des variables qualitatives binaires, puisqu'elles ne possèdent que deux modalités.

- **A-3 - Hypothèses**

La formulation et les types de questions choisies mettent en évidence des hypothèses qui seront vérifiées lors de l'analyse statistique des données.

Le questionnaire a pour objectif de mettre en relief un lien possible entre les réponses aux différentes questions sur le sujet d'écotoxicité principalement en fonction de la structure de travail et du moment de formation des ASV. Il est également possible de vérifier les liens entre les réponses de type fermé afin de souligner d'éventuelles tendances. Par exemple, il sera intéressant de savoir si les ASV qui sont soucieux de l'impact environnemental sont ceux qui font le plus de recommandations aux propriétaires.

C'est avec l'objectif de répondre à ces questions que le questionnaire est lancé.

- **A-4 - Diffusion**

Le questionnaire destiné aux ASV de France a été diffusé via différents canaux de communication, principalement les réseaux sociaux ainsi que par mail. Ce mode de diffusion a permis de toucher un large nombre d'ASV. Un grand nombre de réponses augmente la puissance du test et les résultats seront d'autant plus significatifs par rapport à la population ciblée. Le questionnaire a été mis à disposition du 04/10/2023 au 28/12/2023, soit sur une période de 12 semaines.

La participation au questionnaire s'est basée sur le volontariat. Les réponses collectées sont anonymes en respect aux codes imposés par la loi et défendus par le CNIL (autorité nationale indépendante qui gère la protection des données en France).

- **A-5 - Méthodes statistiques**

Le traitement de l'information s'est basé dans un premier temps sur un tableau excel dans lequel l'ensemble des données a été classé. Ce tableau est généré automatiquement par le logiciel de création du questionnaire (Google Form). Il a été nécessaire de nettoyer et de formater ce tableau excel brut dans le langage R pour que les données soient importées et reconnues par le logiciel de statistiques R.

Le logiciel R a été exploité pour l'ensemble des méthodes utilisées.

Le jeu de données obtenus étant caractérisé par des variables qualitatives, l'étude de la comparaison des variables entre elles repose sur l'utilisation du principe du Khideux. Le principe de ce test est de comparer, toujours deux à deux, des variables afin de déterminer si celles-ci sont dépendantes ou non en fonction d'un risque déterminé par l'expérimentateur. Les variables permettant de discriminer les ASV (milieu de vie et moment de formation) ont été analysées afin de chercher une éventuelle relation de dépendance avec les réponses aux questions fermées concernant l'écotoxicologie des antiparasitaires pour chiens et chats.

Les réponses aux questions fermées de 5 à 11 sont également comparées sur la base du test de Khideux d'indépendance. La probabilité de 0.05 a été retenue comme seuil de significativité. Pour les variables étant statistiquement dépendantes, l'observation des effectifs théoriques et des effectifs observés a permis de définir l'orientation des tendances entre les différentes réponses.

Dans un second temps, l'étude graphique ACM (Multiple Correspondance Analysis) permet de souligner des liens de dépendance entre plusieurs variables, ce qui n'est pas permis via le Khideux. Toutes les analyses bivariées qui ont montré des dépendances avec des p-values par le Khideux inférieure à 0,2 sont utilisées afin d'éviter d'être trop sélectif.

L'ACM est le type d'outil privilégié dans l'analyse des résultats d'une enquête. Cette méthode permet de comparer des variables de type qualitatives. Le but est d'étudier les relations existantes entre les modalités de différentes questions, c'est-à-dire de pouvoir étudier plus de deux variables à la fois. Grâce aux graphiques générés, il est possible de visualiser les associations entre types d'individus ou entre types de réponses à certaines questions. Les variables non prises en compte dans l'analyse sont choisies par l'expérimentateur et indiquées comme variables supplémentaires.

L'installation des packages Factoshiny et FactoMineR dans le logiciel de statistiques R a été nécessaire afin de pouvoir générer via l'interface web les graphiques de l'ACM à partir du jeu de données importé dans le logiciel R.

Les lignes de codes utilisées sont décrites par l'ANNEXE 5.

## B- Résultats

- **B-1 - Données brutes**

426 réponses ont été obtenues à l'issue des 12 semaines d'accès libre au questionnaire et quelques relances sur les différents canaux de communications. L'ensemble des résultats bruts, sous forme de graphiques, illustrant les proportions de chaque réponse pour chaque question est disponible en ANNEXE 6.

Cette partie fait le bilan de l'ensemble des données brutes collectées question par question.

#### Question 1- "Quand avez-vous été formé au métier d'ASV?"

La majorité des répondants a été formée il y a moins de 5 ans ou est toujours en cours de formation actuellement puisqu'ils représentent 46% des répondants. Les ASV formés entre 5 et 10 ans et entre 10 et 20 ans représentent respectivement 23 et 20,9% des répondants. Les ASV formés il y a plus de 20 ans représentent seulement 10,1% des répondants.

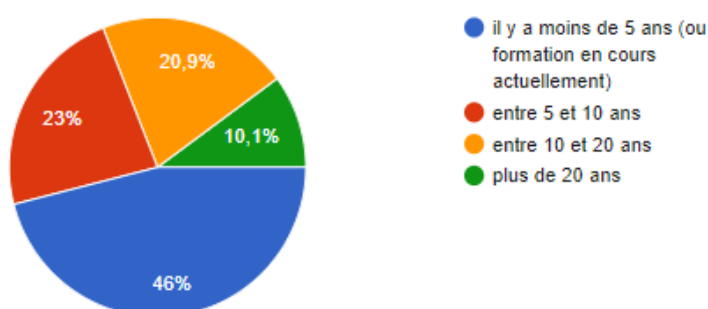


Figure 11: Part des différentes modalités du moment de formation des ASV

#### Question 2- "Dans quel type de structure travaillez-vous?"

Dans 67,8% des cas, les ASV répondent travailler dans une structure de type Canine/Féline/NAC. Ils représentent à eux seul plus des  $\frac{2}{3}$  des répondants. 25,8% des répondants travaillent dans une structure mixte à dominante canine.

Ces deux résultats nous permettent de nous conforter quant à la faculté et la réussite du questionnaire à toucher un échantillon d'ASV au contact de propriétaires de chats et de chiens. Les répondants travaillant dans une structure mixte à dominante rurale sont 5,7%. Les répondants travaillant dans une structure mixte à dominante équine sont 0,7%.



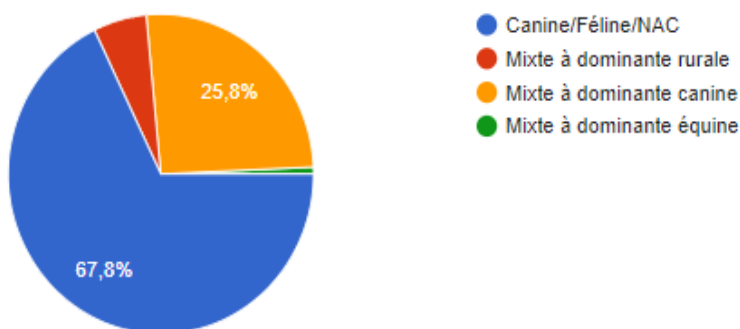


Figure 12: Part des différentes modalités de la structure d'exercice

Question 3 et 4 - "Parmi la liste suivante, quel est l'antiparasitaire externe que vous délivrez le plus souvent ?"

L'antiparasitaire externe le plus vendu pour les chiens parmi ceux proposés est le *BRAVECTO*, tous types de structures confondus d'après l'estimation des ASV répondant au questionnaire comme le montre les résultats regroupés dans le tableau III. Le *CREDELIO* est la spécialité pharmaceutique la plus vendue concernant les antiparasitaires externes des chats tous types de structures confondus d'après l'estimation des ASV répondant au questionnaire.

Tableau(III) : Résultat des proportions de ventes réalisées par les ASV répondants concernant les traitements antiparasitaires externes des chiens et des chats contenant au moins une avermectine ou une isozaxoline.

	CHIEN			CHAT		
	% de réponses (nombre de réponses)	Nom déposé	Molécules	% de réponses (nombre de réponses)	Nom déposé	Molécules
1	43,2% (184)	<i>BRAVECTO comprimé ou pipette</i>	<i>Fluralaner</i>	44,1% (188)	<i>CREDELIO comprimé</i>	<i>Lotilaner</i>
2	36,2% (154)	<i>NEXGARD - NEXGARD SPECTRA comprimé</i>	<i>Afoxolaner</i>	24,4% (104)	<i>NEXGARD COMBO pipette</i>	<i>Esafoxolaner Eprinomectine</i>
3	14,1% (60)	<i>SIMPARICA SIMPARICA TRIO comprimé</i>	<i>Sarolaner</i>	14,6% (62)	<i>BRAVECTO/ BRAVECTO PLUS pipette</i>	<i>Fluralaner</i>
4	6,5% (28)	<i>CREDELIO CREDELIO PLUS comprimé</i>	<i>Lotilaner</i>	12,4% (53)	<i>STRONGHOLD PLUS pipette</i>	<i>Sarolaner, Sélamectine</i>

Question 5- “Avez vous une idée de ce que sous entend “l’impact écologique des médicaments vétérinaires”

**66,4%** des répondants ont répondu “**Oui**”, ce qui représente quasiment les  $\frac{2}{3}$  de l’échantillon.

Question 6- “Avez-vous le souvenir d’avoir eu des enseignements sur “ l’impact des médicaments vétérinaires sur l’environnement” au cours de votre formation d’ASV (peu importe la modalité d’enseignement reçue) ?

**92,3%** répondent “**Non**”. Seulement 33 répondants affirment avoir reçu des enseignements sur le sujet lors de leur formation. Sur ces 33 personnes, 18 ont reçu leur formation il y a moins de 5 ans, 6 entre 5-10 ans, 5 entre 10-20 ans et 4 il y a plus de 20 ans.

Question 7 - “Avez-vous déjà entendu cette formulation: “ l’impact des médicaments vétérinaires sur l’environnement” dans le cadre de votre travail (via un vétérinaire, un collègue, un propriétaire, une publicité, un magazine vétérinaire..) ?

**65,3%** des personnes répondent “**Non**”.  $\frac{1}{3}$  des personnes ont répondu “**Oui**”.

Question 8 - “Vous sentez-vous préoccupé par l’impact des médicaments vétérinaires antiparasitaires externes sur l’environnement ?”

340 personnes répondent “**Oui**” à cette question soit **79,8%** des répondants.

Question 9- “Avant de commencer ce questionnaire, pensiez-vous que les antiparasitaires externes pouvaient présenter un risque pour l’environnement ?

**69,2%** des répondants **sont conscients que les antiparasitaires peuvent avoir un impact sur l’environnement.**

Question 10- “ Avez-vous l’habitude de faire des recommandations aux propriétaires concernant le risque environnemental lors de la vente d’antiparasitaires externes ?

**87,8%** des personnes **ne font pas de recommandations** aux propriétaires quant à la bonne utilisation des antiparasitaires concernant la pollution environnementale engendrée. **12,2%** des répondants affirment faire des recommandations lors de la vente d’antiparasitaires externes au comptoir.

Question 11- “Pensez-vous que c’est dans votre fonction de faire des recommandations de prévention face aux propriétaires (en plus de celles du vétérinaire) ?

Exemples de recommandations : utiliser les antiparasitaires de façon raisonnée, éviter de brosser les animaux après l'application d'une pipette...

**94,6%** des répondants affirment que **“Oui”**, ils pensent que cette mission de prévention auprès des propriétaires est leur rôle.

Ci dessous un classement des exemples de recommandations et commentaires faits par les répondants lors de la question 10-2 à réponse ouverte. Le nombre de recommandations ne correspond pas précisément au nombre de répondants ayant formulé des recommandations car, dans un but de simplicité et de lisibilité, les réponses évoquant la même idée ont été regroupées.

**Recommandation la plus souvent faite:**

***Éviter les baignades les jours qui suivent l'administration d'une pipette ou retirer le collier lors de baignade.***

**Autres recommandations:**

*Recommandation de n'utiliser que la forme per os des antiparasitaires*

*Ne pas mettre dans le tas de fumier ou au compost les excréments des animaux à la suite de leur traitement*

*Ramasser les excréments après le traitement*

*Colliers déconseillés (risque propagation eau proche de la mer )*

*Développer les coproscopies chez les chats et les chiens.*

*Méthodes alternatives en prévention de l'infestation et traitement seulement en curatif*

*Adapter les traitements en fonction du mode de vie*

*Eviter de répandre les poils dehors après le brossage*

*Ne pas surtraiter l'environnement quand ce n'est pas nécessaire*

*Application le soir, ne pas faire sortir les animaux la nuit suivant l'application d'un spot-on et éviter les caresses*

*Adapter en fonction du mode de vie des animaux. Nous ne traiterons évidemment pas un chat d'appartement de la même manière qu'un chien de chasse par exemple. On parle facilement de surveillance par brossage régulier. Chez le chien, c'est plus compliqué, le besoin d'être protégé est quand même quasi systématique... Je repense à ma précédente structure où il fallait absolument vendre du "bravecto" même à un chat d'appartement. C'était aberrant...*

*Concernant le traitement pour l'environnement, proposé uniquement lors de forte infestation : pollution de leur environnement et "tue nos abeilles"*

## Bilan des résultats bruts

69% des répondants ont moins de 10 ans d'expériences dans le métier d'ASV.

Cette observation reflète le fait que les carrières longues à ce poste sont relativement rares. Il est possible que ces chiffres confirment le constat fait dans les cliniques vétérinaires. Les ASV ont en majorité entre 20 et 35 ans et, par conséquent, ont reçu leur formation récemment. En effet, près de la moitié des ASV en France ont moins de 35 ans et l'ancienneté moyenne est de 10 ans (ONISEP 1997). De plus, le métier d'auxiliaire vétérinaire est relativement récent. Il y a encore quelques années le modèle du vétérinaire libéral seul ou associé à un ou deux vétérinaires dominait. L'évolution du mode de travail et de l'organisation des cliniques notamment par fusion de certaines d'entre elles ont modifié ce modèle. La clientèle grandissante et les démarches administratives plus lourdes et plus compliquées ont fait ressentir dans la profession vétérinaire le besoin de soutien et la création de poste d'ASV.

Une comparaison entre la représentativité des types de structures vétérinaires et les secteurs d'activités des structures vétérinaires illustré par la [figure 13](#) a permis de noter une tendance similaire. Les structures mixtes à dominante canine et les structures canines pures représentent quasiment 71% de l'activité vétérinaire et les répondants appartiennent pour 93% à ces deux types de structures.

C'est une majorité d'ASV travaillant avec des chiens, chats et des NAC qui ont répondu très largement au questionnaire. La tendance observée sur l'identité des répondants en termes d'espèces traitées suit la tendance nationale en termes d'espèces traitées par les structures vétérinaires (Ordre National des Vétérinaires 2023).

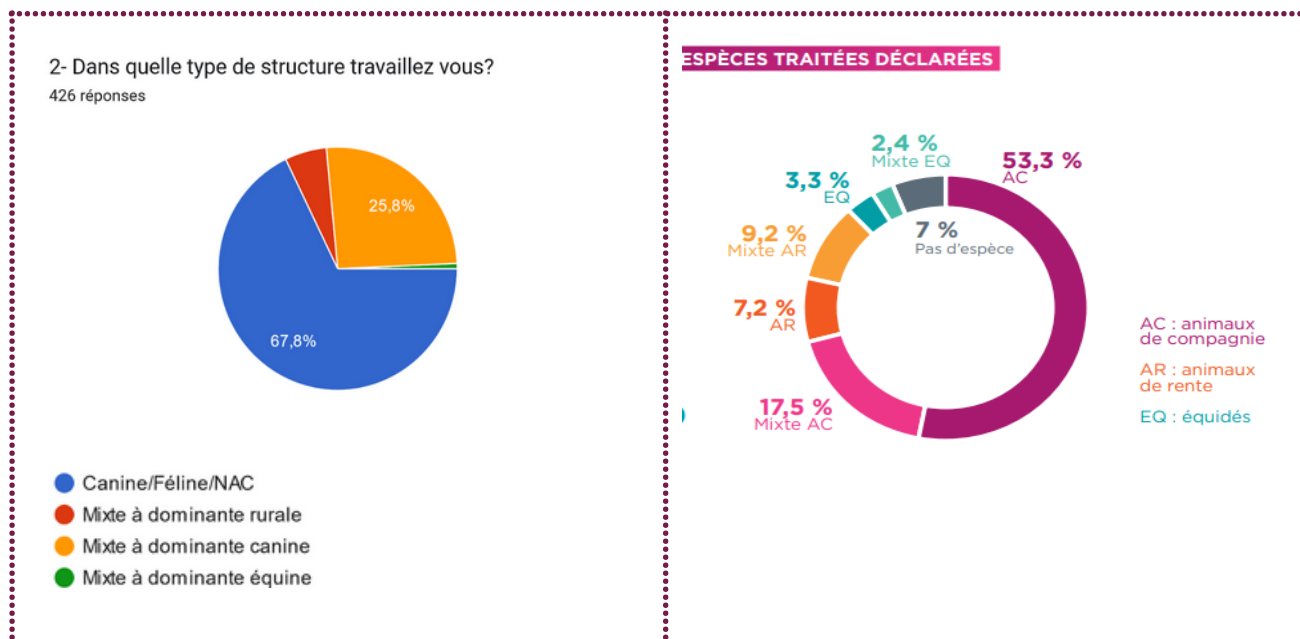


Figure 13 : Comparaison de la représentativité des répondants avec la répartition des secteurs d'activités des structures vétérinaires en 2022 (ANSES 2023)

Le fluralaner (BRAVECTO) et le lotilaner (CREDELIO) sont les molécules les plus susceptibles de se retrouver en grande quantité dans le milieu extérieur d'après les résultats de l'étude. La longue rémanence du BRAVECTO et l'innocuité prouvée sur les animaux MDR1 peuvent en partie expliquer cette popularité chez les chiens. Cependant, comme cité précédemment dans l'étude de l'écotoxicité des molécules étudiées, ces composés ne sont pas anodins pour les écosystèmes. Ce questionnaire ne permet pas de différencier dans le détail les modes d'administration cependant, les spécialités fortement vendues peuvent aussi bien être des comprimés que des pipettes. Au bilan, les isoxazolines semblent donc devancer les avermectines concernant le risque d'écotoxicité des antiparasitaires externes des carnivores domestiques de par leur présence dans les spécialités les plus vendues.

Le questionnaire met en évidence que plus de 33% des répondants n'ont aucune idée de ce que sous-entend l'impact environnemental des médicaments vétérinaires, c'est-à-dire que des professionnels de la santé animale n'ont pas conscience que les activités vétérinaires, notamment via les médicaments, impactent l'environnement. Ce constat ne fait que souligner le manque d'informations et de formations des ASV quant aux conséquences possibles des spécialités vétérinaires sur l'équilibre des écosystèmes alors qu'ils représentent

les conseillers privilégiés du propriétaire au même titre que les vétérinaires. Une précédente thèse interrogeant les vétérinaires a mis en évidence un niveau de connaissances très variable, mais dans l'ensemble assez modéré, concernant l'écotoxicité des antiparasitaires et la réglementation. Le constat fait ici chez les ASV est également fait chez les vétérinaires (Brillant 2022).

Le pourcentage élevé des ASV répondant négativement à la question faisant référence au souvenir d'avoir reçu des enseignements sur cette thématique accentue la discussion faite précédemment. Cette remarque met en relief que les programmes de formation des futurs ASV ne soulignent pas ou trop peu les conséquences environnementales de l'activité vétérinaire. Or, ces conséquences pourraient en partie être limitées grâce à certains conseils faits aux propriétaires par les ASV. Une recherche sur certains sites web des différentes formations possibles pour devenir ASV a été réalisée dans le but de trouver les programmes de formation et de s'informer quant à la notion d'écotoxicité dans ces cursus. Les programmes trouvés en ligne nous informent sur leurs grandes lignes. Une dizaine de centres de formations, écoles ou formations à distance ont donc été contactés afin de mieux comprendre les programmes de formations des futurs ASV, et de mettre en évidence si des notions sur l'impact environnemental des antiparasitaires existe à l'heure actuelle. Après avoir pris contact par mail avec quelques responsables de formation, l'impact environnemental des antiparasitaires ne semble pas avoir une place importante, voire n'est pas évoqué, dans les programmes de formation, même si le respect de l'écologie est souvent rappelé dans les nombreuses notions que doivent aborder les élèves.

D'autres responsables de filières de formation de futurs ASV n'ont pas souhaité s'exprimer clairement sur les contenus précis des programmes. Cependant, certains révèlent qu'aucun cours présente les risques environnementaux des spécialités vétérinaires.

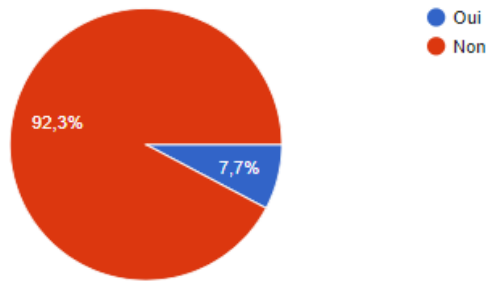


Figure 14: Graphique représentant la part des ASV se souvenant ayant reçu des enseignements sur l'impact des molécules vétérinaires au cours de la formation (en bleu) et la part des ASV n'ayant pas de souvenir de ce type d'enseignement (en rouge)

Les deux tiers des répondants estiment ne pas avoir entendu parler de ce sujet sur leur lieu de travail, preuve que l'information sur les dangers et risques des médicaments vétérinaires n'est pas assez communiquée aux spécialistes du monde animal dont les ASV font partie. Ce constat souligne encore un peu plus le rôle du vétérinaire quant au partage de l'information scientifique, principalement divulguée dans la presse vétérinaire.

Peu d'ASV ont entendu parler de l'écotoxicité sur leur lieu de travail et peu ont un souvenir d'avoir reçu des notions lors de leur formation, cependant quasiment 70% des répondants étaient au courant des conséquences sur l'environnement avant de commencer le questionnaire. Cette observation soulève l'idée que les ASV en dehors de leur temps de travail ou de formation sont sensibilisés à cette problématique d'une façon ou d'une autre. Malgré tout, cette étude révèle l'intérêt grandissant du public et des professionnels quant à la question de l'impact sur l'environnement des activités vétérinaires telles que la prescription et l'administration d'antiparasitaires.

Il est également forcé de constater qu'une proportion, somme toute non négligeable, de la population refuse l'idée de croire que les actions anthropiques ont un réel impact sur la biodiversité et les écosystèmes. Pour aller plus loin, la question de la responsabilité des médias grand public se pose afin de partager les grandes idées et constats faits par la communauté scientifique tous domaines confondus, lorsqu'il s'agit de sujet majeur comme le respect et la protection de l'environnement. Il faut que la prise de conscience soit la plus

générale possible. La vulgarisation auprès du grand public est-elle suffisamment riche ?

Dans un grand nombre de cas, les recommandations faites concernent la baignade des animaux après l'application d'un spot-on ou lorsque l'animal porte un collier. Il est possible que les populations vivant proches des cours d'eau ou de la mer soient plus sensibles à cet impact. Il serait intéressant de collecter ces données en fonction de la situation géographique des cliniques vétérinaires (par exemple plus ou moins proche de zones protégées ou du littoral).

Une des recommandation fait allusion à une étude néerlandaise de 2019 qui a mis en évidence une mortalité des oisillons dans des nids dans lesquels des traces de pesticides ont été retrouvées (sur les poils de carnivores domestiques ayant permis de fabriquer le nid et dans les cadavres des oisillons). Cette étude précise que les résidus retrouvés pourraient être toxiques pour les jeunes oiseaux (Swissmedic 2020). Malgré que, faire des recommandations au comptoir sur les pratiques afin de limiter l'impact environnemental ne soit pas très populaire, les idées proposées par les répondants sont actuelles et reconnues comme efficaces.

- ❖ *⅔ des ASV ont une expérience inférieure à 10 ans, c'est une profession jeune.*
- ❖ *Les isoxazolines sont de loin les plus répandus concernant les antiparasitaires des chiens et des chats en France par rapport aux avermectines.*
- ❖ *⅓ des ASV n'ont aucune idée de ce que sous entend l'impact environnemental des médicaments vétérinaire.*
- ❖ *Très peu de notions d'écotoxicité sont présentes dans les programmes de formation des futurs ASV.*
- ❖ *Trop peu d'informations des professionnels de santé animale, puisque que ⅔ des répondants n'ont pas le souvenir d'avoir entendu parler d'écotoxicité sur leur lieu de travail.*
- ❖ *70% des répondants sont conscients du risque d'écotoxicité et 94% sont d'accord pour dire que diffuser l'information aux propriétaires est leur rôle, mais seulement 12 % en font.*



- **B-2 - Etudes statistiques**

Afin de rendre plus lisible les informations issues des analyses statistiques, il a été choisi de **regrouper plusieurs modalités ensemble. Ainsi, les exercices dans une structure mixte canine et mixte rurale ont été fusionnés afin de regrouper les répondants de ces modalités dans l'identité "milieu rural". La modalité de structure Canine/Féline/NAC représentant alors le "milieu urbain".** Ce regroupement permet d'analyser les résultats en fonction du milieu de vie des ASV en relation avec la situation socio-géographique. De plus, le choix de retirer de l'étude les ASV travaillant dans une clinique mixte à dominante équine a été pris car cette modalité représente moins de 1% de l'effectif total.

Ainsi le jeu de données importé et enregistré dans le logiciel R se nomme **"decotoxbis"**.

### Khi-deux

Dans l'étude du Khideux, chaque variable est notée X et représente une question. Ainsi X1 correspond à la question 1 et chaque possibilité de réponses est une modalité. Le tableau IV résume les tests du Khideux mettant en évidence les analyses bivariées ayant un lien de corrélation.

Tableau (IV) : Lien de dépendance par le test du Khideux entre le moment de formation et la notion d'écotoxicité des médicaments vétérinaires sur le lieu de travail

Test	Résultats	Conclusion
X1-X7	p-value = 0.0076	<u>rejette H0 = dépendance</u>

Les moments de formation des ASV (représenté par la question X1) sont seulement dépendants des réponses sur la notion d'impact des médicaments vétérinaires véhiculés sur le lieu de travail (représenté par la question X7).

Les ASV formés récemment sont plus nombreux à ne pas avoir entendu parler de l'impact des médicaments vétérinaires sur l'environnement que les plus anciens (effectif théorique : 126, effectif observé : 139). Les ASV en début de carrière (formation récente) sont statistiquement plus nombreux à ne pas avoir entendu la notion d'écotoxicité sur le lieu de

travail. Cette observation est très probablement liée au simple fait que, plus l'ASV travaille depuis longtemps, plus les chances d'avoir déjà entendu ce terme sont importantes.

Aucune relation n'est mise en évidence entre l'intérêt que portent les ASV pour l'écotoxicité et leur ancienneté dans leur emploi. Il aurait pu être suspecté un changement de mentalité et des évolutions dans les intérêts porté à ce sujet entre les différentes générations.

Aucune relation de dépendance n'est mise en évidence entre le moment de formation et les connaissances réelles de l'écotoxicité.

Tableau (V) : Lien de dépendance par le test du Khideux entre le type de structure et les variables concernant l'écotoxicité des médicaments vétérinaires dans les programmes de formation et sur le lieu de travail

Test	Résultats	Conclusion
X12-X6	p-value = 0.01847	<u>rejette H0 = dépendance</u>
X12-X7	p-value = 0.0057	<u>rejette H0 = dépendance</u>

En comparant la nouvelle variable: milieu de vie Rural (clinique mixte) ou Urbain (Canine/Féline/NAC) (représenté par la question X12), avec chaque question de type fermé, il est mis en évidence deux dépendances.

Le cadre de vie des ASV ayant répondu au questionnaire a un lien statistique avec le souvenir d'avoir reçu des enseignements sur l'écotoxicologie (X6) et le fait d'avoir déjà entendu parler de ce sujet sur le lieu de travail (X7) comme le résume le tableau V.

Les ASV exerçant dans des structures types urbaines Canine/Féline/NAC sont plus nombreux à répondre "Non" quant à leur enseignement sur l'écotoxicité lors de leur parcours de formation.

Pour ce qui est des ASV des structures mixtes évoluant dans un environnement plutôt rural, la tendance est "Oui" en majorité quant à leur enseignement sur l'écotoxicité lors de leur parcours de formation.

Cette observation mène à la réflexion concernant les modalités et types de formation choisies en fonction des milieux de vie. Par exemple, et ce n'est qu'une hypothèse, on peut imaginer que les futurs ASV en ville se forment plus facilement dans des centres de formation alors que les étudiants vivant dans les milieux ruraux se forment par des cours à distance en ligne. Si cela est le cas, alors des comparaisons des différents contenus de cours pourraient être faits afin d'expliquer la tendance relevée ici.

Les répondants évoluant dans un milieu urbain ont répondu majoritairement "Non" au fait d'avoir entendu parler sur leur lieu de travail de l'écotoxicité. Ceux travaillant dans un milieu rural sont plus nombreux à répondre "Oui". Les ASV des cliniques vétérinaires mixtes présentent en grande majorité dans les zones rurales sont plus nombreux à avoir évoqué la notion d'écotoxicité sur leur lieu de travail.

Le constat, concernant l'environnement d'exercice et la sensibilisation sur le lieu de travail plus important des ASV des milieux ruraux, peut s'expliquer par le fait que l'impact des activités vétérinaires sur l'environnement, et notamment l'impact des traitements antiparasitaires, est largement discuté dans le cadre des pratiques rurales auxquelles sont confrontées les ASV de cliniques mixtes.

Il n'existe pas de relation de dépendance entre les types de structures vétérinaires en région urbaine ou rurale et les types de prescription des spécialités vétérinaires.

Il n'a pas été mis en évidence une relation de dépendance entre les capacités des ASV à faire des recommandations et leur milieu d'exercice. De plus, le niveau de connaissance ne semble pas varier.

Enfin, les liens de dépendance significatifs entre les réponses fermées sont synthétisés dans le tableau VI.

Tableau (VI) : Lien de dépendance par le test du Khideux entre différentes variables concernant les connaissances en écotoxicité des médicaments vétérinaires (questions X5 à X11)

Test	Résultat	Conclusion
X5-X10	p-value=0.0007	<u>rejette H0 = dépendance</u>
X9-X10	p-value = 4.49e-06	<u>rejette H0 = dépendance</u>
X4-X8	p-value=0.02164	<u>rejette H0 = dépendance</u>
X7-X8	p-value= 0.03605	<u>rejette H0 = dépendance</u>
X8-X9	p-value = 1.88-8	<u>rejette H0 = dépendance</u>
X8-X11	p-value = 0.001658	<u>rejette H0 = dépendance</u>

➡ Les personnes qui ne pensent pas que les recommandations auprès des propriétaires (X10) devraient faire partie de leur mission sont majoritairement celles qui répondent “Non” concernant le fait d’avoir une idée de ce que sous-entend l’impact environnemental des médicaments vétérinaires (X5). Les personnes répondant “Oui” aux deux questions sont plus nombreuses qu’attendues (effectif théorique : 33, effectif observé : 45). Les ASV qui font des recommandations sont plutôt les ASV qui ont conscience de l’impact environnemental. Cependant, une majorité de répondants a conscience de l’impact mais ne fait pas forcément de recommandations.

➡ De la même façon, les ASV faisant des recommandations au comptoir (X10) ont majoritairement répondu “Oui” qu’en a leur conscience de l’impact des antiparasitaires avant de commencer le questionnaire (X9). L’effectif théorique est de 35 alors qu’il est de 50 en réalité. Les ASV qui pensaient, avant de débiter le questionnaire, que les antiparasitaires

externes peuvent avoir des conséquences sur l'environnement sont ceux qui font le plus de recommandations.

➡ Pour les spécialités pharmaceutiques; chez les **chats**, il existe une relation de dépendance avec le sentiment de préoccupation. Les personnes préoccupées par l'impact environnemental sont majoritaires à prescrire plus de CREDELIO comprimés (158) que l'effectif théorique (150). Les effectifs sont semblables concernant les spécialités en spot-on. La recherche d'un potentiel lien entre le type de prescription pour les **chiens** et la préoccupation des ASV à la question écologique ne semble pas mettre en évidence de réelle tendance. Les réponses sont indépendantes.

➡ La majorité des répondants n'ont pas entendu parler de l'impact des antiparasitaires sur leur lieu de travail mais sont sensibles à cette problématique. Cependant, la réponse "Non" aux deux questions est plus fréquemment observée que la théorie. L'échange autour du sujet de l'écotoxicité ne semble donc pas prédominant dans les cliniques vétérinaires.

➡ La majorité des répondants (256) ont affirmé être conscients que les antiparasitaires peuvent entraîner un risque pour l'environnement et qu'ils sont préoccupés par l'impact environnemental des médicaments. Ceux ayant répondu "Non" aux deux questions sont malgré tout plus nombreux que l'effectif théorique attendu (26 contre 48 en réalité).

➡ Les répondants préoccupés par l'impact environnemental répondent majoritairement "Oui" à la question concernant la capacité à faire des recommandations (X11) ; cela représente 326 personnes. Cependant, le nombre de répondants n'étant pas préoccupés par l'impact environnemental est plus grand que l'effectif attendu.

Toutes les personnes n'ayant pas conscience de l'écotoxicité ont répondu "Non" à la question concernant leur rôle de faire des recommandations. Il est donc important que les ASV soient sensibilisés à cette question environnementale. Il serait d'autant plus simple par la suite d'apporter des conseils au moment de la vente des antiparasitaires externes. Encore une fois ces observations soulignent très probablement un manque de supports informatifs et un manque de formations des ASV pour pouvoir conseiller les propriétaires sur les bonnes pratiques d'utilisation des médicaments vétérinaires.

- ❖ *Très peu de relation de dépendance entre les questions concernant les connaissances et l'intérêt de l'écotoxicité avec l'ancienneté des ASV (moment de formation). De façon logique les ASV les plus expérimentés sont ceux qui ont le plus entendu parler d'écotoxicité sur leur lieu de travail.*
- ❖ *Les ASV travaillant dans des structures mixtes représentant le milieu rural sont plus nombreux à avoir entendu parler d'écotoxicité sur leur lieu de travail mais le niveau de connaissance et l'intérêt porté ne varient pas en fonction des milieux de vie.*
- ❖ *Le sentiment de préoccupation que les ASV portent à l'écotoxicité influence les types de prescription pour les **chats** avec plus de comprimés vendus pour les ASV étant préoccupés par ce sujet environnemental.*
- ❖ *La minorité de répondants ne souhaitant pas faire de recommandations aux propriétaires est la même que la minorité à ne pas avoir conscience du phénomène d'écotoxicité. Cette sous population de répondants est à prendre en compte malgré tout car statistiquement plus nombreuse qu'attendue.*

### Les graphiques de l'ACM

Afin de compléter l'étude précédente du Khideux entre deux variables, il est possible de mettre en évidence certaines relations entre plusieurs variables qui n'ont pas pu être identifiées par l'étude du Khideux.

Différents graphiques ont été générés grâce au logiciel issu de la fonction "Factoshiny" qui permet de choisir les variables et les modalités à comparer. Le principe de lecture et

d'interprétation repose sur le fait que les individus, modalités ou variables observées sont liées si elles sont proches.

On se permet d'élargir l'analyse multivariée aux variables indépendantes au test du Khideux pour lesquelles on peut estimer une relation ( $p$ -value = 0.2).

Quelques graphiques les plus pertinents soulignent des tendances entre plusieurs variables.

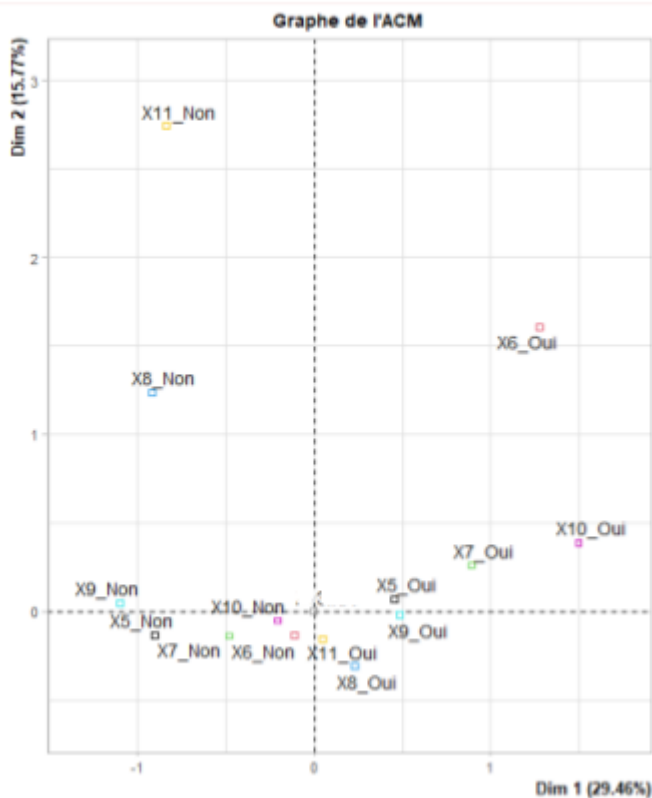


Figure 15: Analyse multivariée (Les variables supplémentaires sont X1 X12 X3 X4)

Ce graphique d'ACM prend en compte dans l'analyse seulement les questions fermées de type "Oui/Non". L'analyse du Khideux a déjà permis de mettre en évidence des liens de relation entre deux variables. Ce graphique permet d'obtenir une vision globale sur toutes les variables d'intérêt souhaitées. Celui-ci souligne deux grandes tendances avec un regroupement des "Non" et un regroupement des "Oui" toutes questions confondues. Globalement, il y a deux sous populations de répondants : ceux qui ont répondu "Non" à la

grande majorité des questions concernant leur connaissance et leur intérêt sur le sujet de l'écotoxicité des antiparasitaires et ceux qui ont majoritairement répondu "Oui" à toutes les questions, ce qui souligne leur intérêt pour cette thématique. Les répondants ayant déjà entendu parler de l'impact des molécules antiparasitaires sur leur lieu de travail sont ceux qui avaient déjà une idée et étaient conscients de ce que sous-entendait le terme d'impact environnemental avant de commencer le questionnaire. De plus, ces répondants ont la volonté de vouloir transmettre aux propriétaires les bons conseils. Les répondants ayant répondu "Non" aux trois questions sont également liés. Cette observation sous-entend l'importance des informations véhiculées et abordées sur le lieu de travail sur les connaissances et la prise de conscience des personnels.

Ces graphiques mettent en lumière que les ASV n'ayant pas souvenir d'avoir reçu des enseignements sur l'écotoxicité sont malgré tout sensibles à cette question et pensent que c'est dans leur mission de faire des recommandations auprès des propriétaires de chiens et de chats. Graphiquement, ceci est expliqué par la proximité entre X6 et X11. Cela souligne qu'un enseignement sur le sujet dans les contenus de formation des ASV aurait sa place et serait légitime aux yeux des futurs ASV.

Le souhait de vouloir faire des recommandations auprès des propriétaires sur la bonne utilisation des antiparasitaires est majoritaire chez les répondants sensibles au sujet de l'écotoxicité (proximité entre X8 et X11), ce qui confirme les résultats du Khideux.



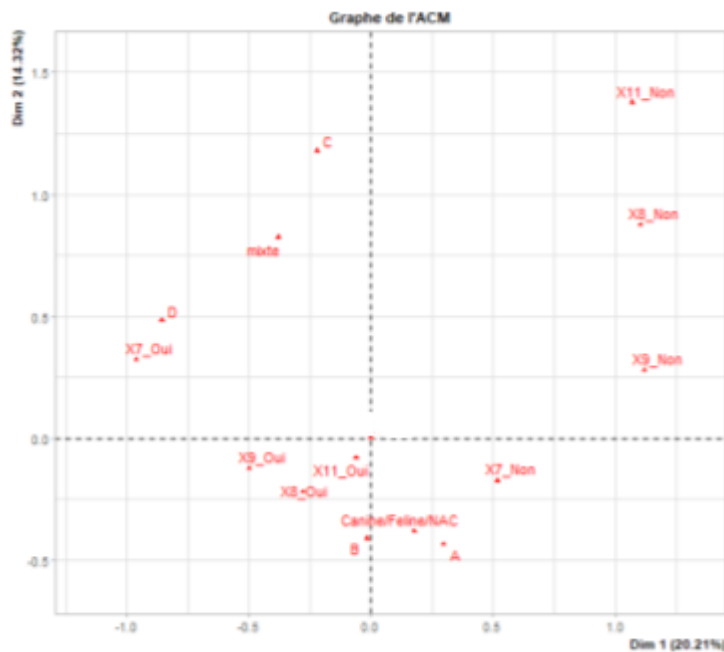


Figure 16: Analyse multivariée (les variables supplémentaires sont X3 X4 X5 X6 X10)

Cette figure 16 met en évidence les modalités de réponses de la question discriminant **les ASV en fonction de leur moment de formation et leur milieu de travail, avec certaines réponses des questions fermées (X7,X8,X9,X11)**

La représentation de la figure 16 souligne un lien entre les modalités A et B de la question 1 soit des formations inférieures à 10 ans avec la modalité Canine/Féline/NAC. Les ASV formés le plus récemment sont donc majoritaires à travailler dans les structures des milieux urbains. Sur ce graphique, le regroupement entre les modalités des réponses Oui à la question 8,9 et 11 est franc. La volonté de faire des recommandations sur les bonnes pratiques d'usage des antiparasitaires correspond à la population d'ASV consciente de l'impact environnemental avant de commencer le questionnaire et à celles préoccupées par ce sujet. Cette observation était déjà évoqué grâce à la représentation graphique précédente. La proximité graphique entre la variable D et la réponse Oui à la question 7 confirme également les conclusions tirées du Khideux.

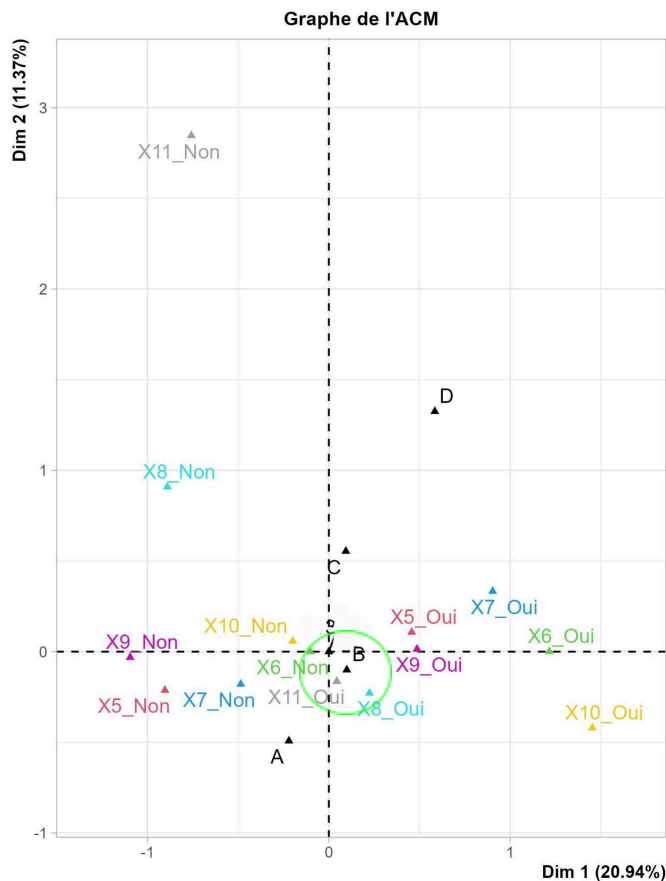


Figure 17: Analyse multivariée (la variable supplémentaire est X12)

Cette figure 17 met en évidence les modalités de réponses de l'ensemble des questions fermées de type "Oui/Non" et de la question discriminant les ASV en fonction de leur moment de formation.

Elle souligne un lien entre la modalité B (formation entre 5 et 10 ans) et le fait de répondre plutôt "Non" à la question sur le souvenir des enseignements en cours de formation et "Oui" concernant les recommandations pour la bonne utilisation des antiparasitaires. Aussi ces modalités sont liées à la modalité de réponse "Oui" au sujet de la connaissance des risques environnementaux des antiparasitaires avant de commencer le questionnaire. Ces quatre modalités sont liées.

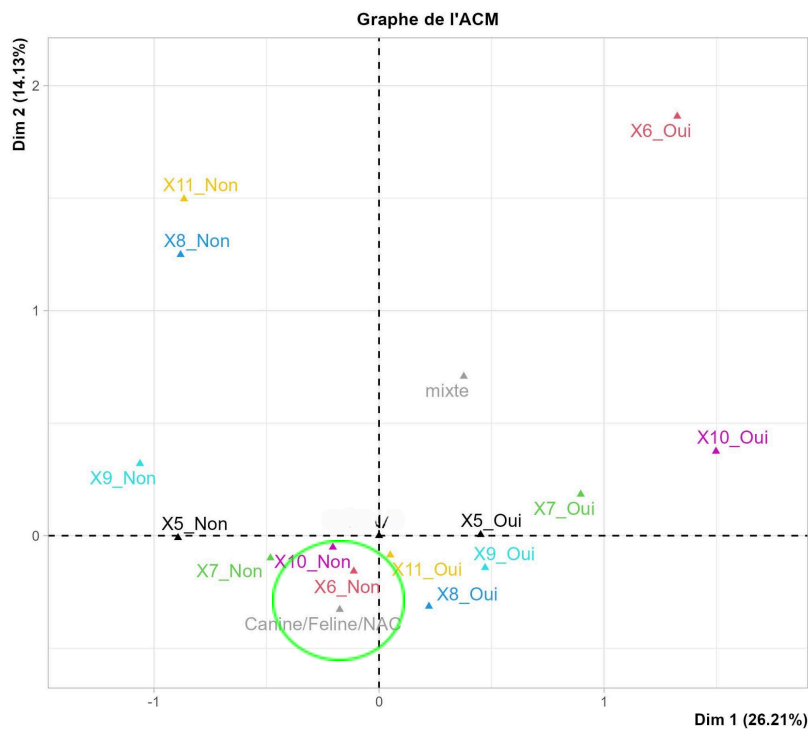


Figure 18: Analyse multivariée (les variables supplémentaires sont X1, X3, X4)

Le but ici est de mettre en évidence des **liens entre les réponses "Oui/Non" aux questions fermées en fonction du profil socio-géographique des ASV.**

Cette représentation souligne l'interdépendance des répondants travaillant dans une structure Canine/Féline/NAC (soit le milieu urbain) avec la modalité de réponse "Non" aux questions faisant référence au fait d'avoir reçu des enseignements au cours de la formation et sur le fait de faire des recommandations. Les ASV des milieux urbains sont donc nombreux à ne pas faire de recommandations lors de la prescription d'antiparasitaires auprès des propriétaires.

Ce constat n'avait pas été relevé lors de l'analyse du Khideux car la p-value est fixée à 0,05. Cependant on peut convenablement considérer dans les analyses multivariées des liens identifiés graphiquement et acceptables par l'analyse du Khideux pour une p-value raisonnable de 0,2.

Cela met en évidence que les ASV qui se sentent préoccupés par l'impact environnemental des antiparasitaires externes sont aussi majoritairement ceux qui ont conscience de ce

risque avant de commencer le questionnaire et ce indépendamment de leur structure de travail ou de leur moment de formation. Ce même groupe de personnes reconnaît largement leur rôle dans la diffusion du message de bonne utilisation auprès des propriétaires. Ces observations appuient les résultats précédents du test du Khideux qui avait déjà mis en évidence un lien entre ces variables.

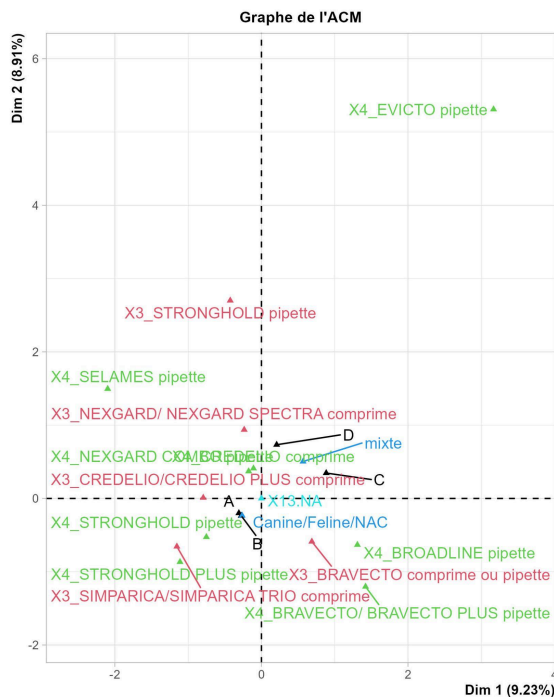


Figure 19: Analyse multivariée (les variables supplémentaires sont X5 X6 X7 X8 X9 X10 X11)

Le but de ce graphique est d'analyser les **tendances de vente pour chaque espèces (chien et chat) en fonction des milieux socio-géographiques d'exercice.**

Malgré une lecture un peu difficile, on remarque que la modalité **Canine/Féline/NAC** est proche des modalités CREDELIO/CREDELIO PLUS comprimé pour les **chiens** et de la modalité STRONGHOLD pipette pour les **chats**.

Dans un souci de lisibilité, deux autres graphiques sont créés pour les structures mixtes.

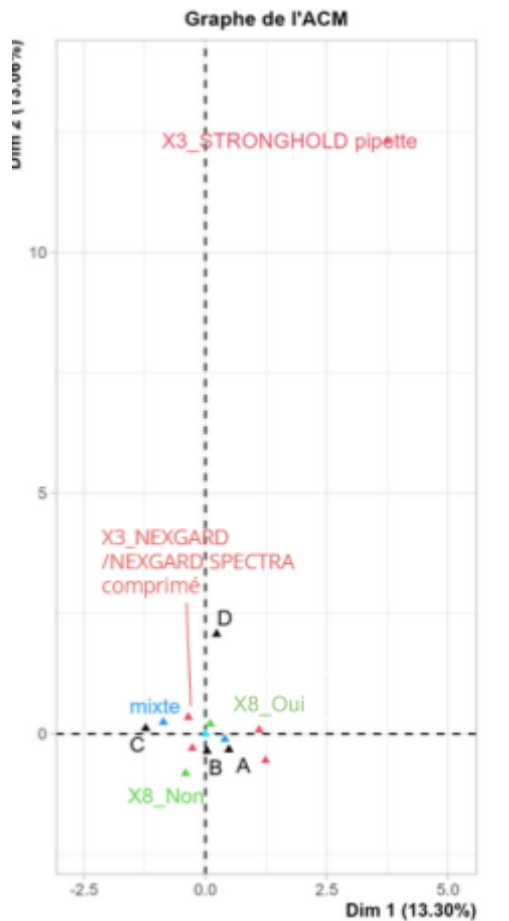


Figure 20: Analyse multivariée (les variables supplémentaires sont X4 X5 X6 X7 X9 X10 X11)

Ce graphique illustre la tendance de vente de NEXGARD/NEXGARD SPECTRA comprimé pour les **chiens** dans les **structures mixtes** et qui correspond aux ASV les plus préoccupés par la question de l'impact environnemental.

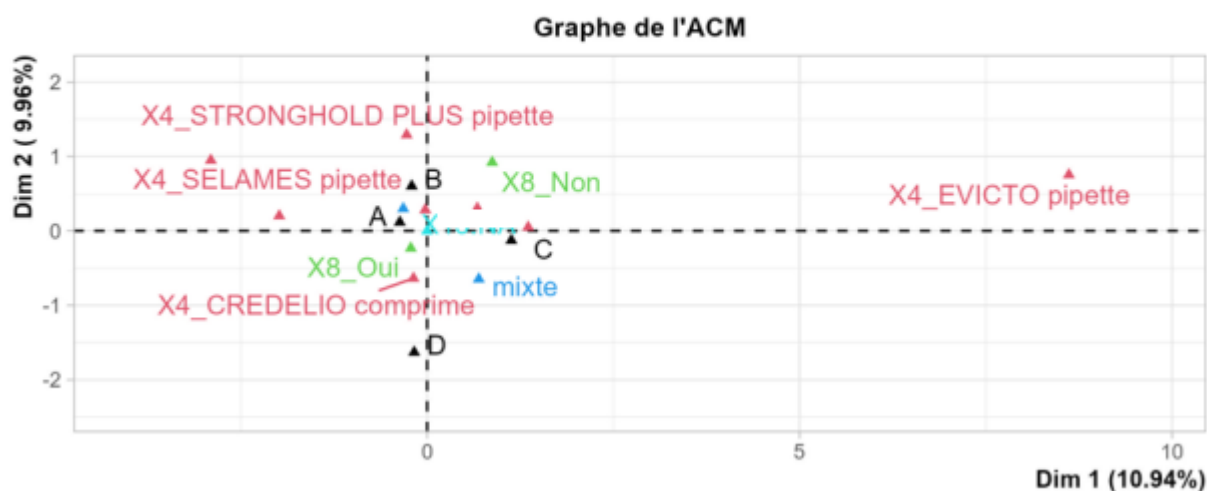


Figure 21 :Analyse multivariée (les variables supplémentaires sont X3 X5 X6 X7 X9 X10 X11)

Ce graphique illustre la tendance de vente de CREDELIO comprimé pour les **chats** dans les **structures mixtes** et qui correspond aux ASV les plus préoccupés par la question de l'impact environnemental de fait de la promiscuité avec X8.

Pour résumé, les tendances via les représentations graphiques mettent en évidence une relation entre les ventes des antiparasitaires et les milieux d'exercice des ASV. Dans les milieux urbains, les comprimés (CREDELIO/CREDELIO plus) et les pipettes (STRONGHOLD pipette) sont vendus respectivement pour les chiens et pour les chats. Dans les milieux ruraux, représentés par les structures mixtes, les ventes d'antiparasitaires type comprimés semblent majoritaires (NEXGARD/NEXGARD SPECTRA comprimé pour les chiens et CREDELIO comprimé pour les chats). De cette observation, la pollution des eaux usées pourrait être plus importante en milieu urbain au vu de l'utilisation des pipettes pour les chats. Cependant, cette hypothèse est largement discutable car les chiens sont plus fréquemment baignés et lavés et dans les deux types de milieux les comprimés sont majoritaires pour l'espèce canine. Les antiparasitaires sous forme de pipettes semblent moins vendus en milieu rural qu'en milieu urbain, ce qui est plutôt favorable à une pollution des eaux usées et des cours d'eau moindre.

- ❖ *Deux grandes tendances sont visualisées. Globalement la sous population portant de l'intérêt pour l'écotoxicité est volontaire pour formuler les bonnes recommandations auprès des propriétaires. La deuxième sous population ne se sent pas concernée par l'écotoxicité et, n'ayant aucune notion, ne souhaite pas avoir le rôle de faire des recommandations auprès des utilisateurs.*
- ❖ *La volonté de faire des recommandations sur les bonnes pratiques d'usage des antiparasitaires correspond à la population d'ASV consciente de l'impact environnemental avant de commencer le questionnaire et à celle préoccupée par ce sujet, sans forcément avoir reçu des enseignements à ce sujet malgré une formation récente.*
- ❖ *Les ASV des milieux urbains auraient tendance à faire moins de recommandations que les ASV des milieux ruraux et sembleraient plus nombreux à ne pas avoir reçu d'élément d'information lors de leur formation.*
- ❖ *Dans les milieux ruraux, représentés par les structures mixtes, les ventes d'antiparasitaires type comprimés semblent majoritaires.*

## C-Analyse critique

Cette discussion repose sur une courte analyse critique du questionnaire afin d'identifier les limites et biais.

- **C-1 - Le canal de diffusion et les réponses collectées**

Le canal de communication (partage via les réseaux sociaux) a permis de toucher rapidement un large public. Cependant, les plateformes utilisées (Facebook et Instagram) sont sans doute moins utilisées par la population ayant plus de 40 ans qui pourrait correspondre aux ASV formées il y a plus de 20 ans. Ainsi une perte d'information concernant les ASV ayant une ancienneté plus grande est possible.

Malgré tout, sachant que près de la moitié des ASV sont âgés de moins de 35 ans et que l'ancienneté est de 10 ans en moyenne, le profil des répondants représente, de façon satisfaisante, la profession (ONISEP 1997).

De plus, un grand panel d'enquêtes et sondages se partage via les moyens de communication électroniques; ainsi un des principaux inconvénients de ce mode de diffusion est que les répondants peuvent avoir l'impression d'être sur-sollicités par différentes études. Le risque est que le questionnaire se noie dans le flux des actualités des réseaux sociaux. Un autre paramètre à prendre en compte est le manque de temps des ASV sur une journée de travail.

D'autres inconvénients de ce type de questionnaire et de ce mode de diffusion est qu'une fois lancé celui-ci n'est plus modifiable. Il faut que toutes les données soient comparables et que le questionnaire soit identique pour que les réponses soient interprétables et représentatives, aucun changement en cours de diffusion n'est donc possible.

Un avantage est que le questionnaire est accessible 24 heures sur 24, offrant une liberté au répondant dans le choix du moment de participation. Pour l'enquêteur, le questionnaire en ligne permet une diffusion rapide et peu coûteuse.

Le mode de diffusion choisi, bien que limité pour certains points précédemment évoqués, a tout de même permis d'obtenir un échantillonnage représentatif de la population cible.

Comme il a été indiqué, le profil des ASV (ancienneté et structure d'exercice) correspond aux tendances observées en France. Les résultats statistiques qui y sont générés sont donc tout à fait représentatifs et pertinents. Le nombre de réponses accumulées (426) a été jugé satisfaisant.

- **C-2 - Choix des questions**

L'inconvénient des questions fermées est qu'elles ne laissent pas de discussion possible mais elles sont essentielles pour faire ressortir des éléments statistiquement interprétables et permettent de concrétiser et de cibler les idées du questionnaire. De plus, les questions fermées permettent d'obtenir un bon nombre de données statistiques pour le concepteur en un temps limité pour le participant qui doit rester de quelques minutes.

La présence de la question ouverte numéro 10-2 a permis de mettre en évidence des pratiques non envisagées lors du lancement du questionnaire. Ce type de question permet



de mettre en lumière des tendances et de souligner des points que l'auteur du questionnaire aurait pu oublier ou des concepts qu'il n'aurait pas envisagés.

Certaines questions auraient mérité de figurer dans le questionnaire. Il aurait été intéressant par exemple de juger si les RCP des APE (Antiparasitaire externe) sont connus des ASV.

Aussi, le nombre de boîtes d'antiparasitaires vendues par jour aurait pu être une des questions du sondage. Elle aurait eu pour but d'estimer une quantité concernant la vente d'antiparasitaires pour carnivores domestiques. Cependant beaucoup de propriétaires achètent souvent comprimé par comprimé ou pipette par pipette. Ce nombre de boîtes est peu représentatif car il va aussi dépendre de la taille de la clientèle et du chiffre d'affaires de chaque clinique et aucune question ne l'évoque. L'idée de ressortir de ce questionnaire un chiffre en termes de quantité vendue, bien qu'intéressant, semblait compliqué car trop de biais ont été identifiés.

Pour une question de simplicité, les noms déposés des antiparasitaires ont été cités et non les molécules présentes dans chaque présentation afin de mettre en avant les antiparasitaires les plus vendus et ainsi la ou les molécules les plus répandues sur le marché en ce qui concerne les avermectines et les isoxazolines. Les noms déposés sont plus parlants car utilisés dans le langage courant des ASV dans le cadre de leur travail. Le but n'était pas de complexifier le questionnaire.

Le moment de formation a été choisi afin de différencier les ASV et non leur âge, car leur âge ne reflète pas forcément leur ancienneté dans le métier. En effet les ASV peuvent être issus d'une reconversion professionnelle par exemple.

Une réflexion pour discriminer les ASV en fonction du type de formation suivie a été très vite abandonnée du fait du nombre important de formations proposées par différents organismes en France.

Une fois lancé et accessible aux ASV, le questionnaire n'est plus modifiable malgré le fait que l'apport et l'analyse des premières réponses soulignent des modifications qui auraient été envisageables. Après réflexion et interprétation des résultats, une question concernant la motivation des ASV à recevoir une formation de quelques heures sur le sujet de l'écotoxicité

des antiparasitaires aurait pu enrichir le questionnaire et la discussion. Une question supplémentaire concernant le canal d'information prédominant permettant d'avoir sensibilisé les ASV au sujet de l'impact environnemental des médicaments vétérinaire aurait pu être intéressante car cela ne semble pas se passer au cours de leur formation ni sur leur lieu de travail.

Une question fermée aurait pu être ajoutée afin de cibler la forme galénique prédominante (comprimé ou spot-on) et la plus populaire auprès des utilisateurs. Cette information aurait pu permettre de cibler les études les plus urgentes à réaliser concernant le devenir et la quantité des molécules dans l'environnement.

Enfin la dénomination choisie "assistantes vétérinaires" plutôt qu' "auxiliaires vétérinaires" à été soulignée par une association d'ASV une fois le questionnaire lancé. En effet, le terme d'assistant peut être confondu avec les assistants vétérinaires toujours étudiants après l'obtention de leur Diplôme d'étude fondamentale vétérinaire en fin de 5ème année.

- **C-3 - Biais**

La sincérité des répondants est un biais incontrôlable dans ce type d'étude. C'est pourquoi un soin a été apporté à la neutralité du questionnaire pour tenter de minimiser ce biais. Aussi les dimensions sociales et intellectuelles de chaque individu sont des biais non contrôlables (Maisonneuve, Fournier, 2012). La conception du questionnaire repose sur les principes des connaissances et de l'opinion ; cependant, chaque personne répondant à un questionnaire peut se sentir pousser à orienter ses réponses vers la norme sous-entendue par le concepteur du questionnaire. Il n'y a bien évidemment aucune possibilité de contrôle de la sincérité des répondants. La question environnementale de façon générale ne tient pas le même rang de priorité et d'inquiétude chez chaque personne. Cela dépend de différents paramètres comme l'éducation, le milieu de vie, l'entourage, les professions exercées ...

Les questions de type fermées permettent une collecte plus facile des réponses mais peuvent masquer les arguments du participant, ainsi ils ne peuvent pas se justifier ce qui rendrait plus riche l'étude des opinions mais plus complexe également.

Un autre biais est le fait de se baser, pour certaines questions, sur le souvenir des personnes interrogées.

Un paramètre difficilement évaluable est également à considérer dans ce genre d'enquête scientifique. En effet, malgré des termes courants, il reste néanmoins possible que le sujet soit trop abstrait pour que les répondants s'y identifient et que, par conséquent, les réponses soient parfois aléatoires. Il n'est pas possible d'être certain que le but du questionnaire et que la notion d'écotoxicité ait été compris même à la fin du questionnaire par le public visé. Une question dans ce sens aurait été la bienvenue afin de vérifier si le sujet a interpellé et éclairci les ASV sur la notion abordée.

Notons qu'il aura été important de combiner deux méthodes d'analyses statistiques car si des similitudes ont été retrouvées, certaines tendances seraient passées inaperçues avec le test du Khideux alors que par la vision graphique de l'ACM des liens ont pu être décrits.

## **Conclusion**

*Au terme de cette étude, il est intéressant de souligner l'intérêt réel que suscite le sujet de l'impact environnemental des APE et la volonté en grande majorité des ASV pour améliorer leurs connaissances et les recommandations auprès des propriétaires. Pour cela, un effort doit être réalisé concernant les contenus de formation mais également de la part des vétérinaires et des médias afin que tous soient plus sensibilisés et informés. Ce questionnaire a également permis de mettre en lumière les principales molécules vétérinaires à fort risque de contamination environnementale, basée sur les habitudes de ventes des spécialités vétérinaires. Enfin, bien que ce questionnaire ne soit pas parfait, il aura été un canal de communication et de diffusion de la notion d'écotoxicité. Il aura permis de sensibiliser et de laisser, peut-être, quelques répondants perplexes ou interrogatifs sur le concept d'impact environnemental des antiparasitaires externes.*



# V

## Discussion générale et perspectives

*Alors que le chiffre d'affaires des antiparasitaires externes ne cesse d'augmenter, plus 12 % en 2023 (Descours-Renvier 2024) cette dernière partie est une discussion générale sur les problématiques soulevées concernant l'utilisation des antiparasitaires externes. Elle regroupe l'ensemble des notions abordées et souligne les difficultés, les solutions et les alternatives envisageables ainsi que les enjeux futurs concernant l'utilisation et la réglementation des antiparasitaires externes.*

*Cette discussion s'inscrit dans un contexte global de One Health concernant l'impact des médicaments vétérinaires sur l'environnement et leurs conséquences pour l'Homme.*

### A- Prise de conscience et rôle des professionnels

- **A-1 - Ignorance et sensibilisation**

#### **Les utilisateurs**

L'enquête de la CLCV (Association nationale de consommateurs et usagers) publiée en 2020 montre que 70% des propriétaires d'animaux de compagnie ne connaissent pas l'effet des antiparasitaires sur leur santé et celle de l'environnement (CLCV 2020).

Au Royaume Uni, une équipe s'est intéressée à l'utilisation des APE d'un point de vue des propriétaires. Elle a permis de mieux connaître les pratiques de propriétaires principalement concernant les baignades.

Dans cette étude, 84% des propriétaires ayant appliqué des ectoparasitocides topiques à leur chien ont déclaré qu'ils connaissaient des mises en garde concernant la baignade après l'application (Perkins, Goulson 2023). Il est souligné que les chiens traités avec un spot-on se baignent moins souvent que les chiens non traités au spot-on. Est-ce une prise de conscience afin d'optimiser l'efficacité du traitement spot-on ou une prise de conscience par rapport à la pollution de l'environnement ? Ou les deux ?

Un autre chiffre évoquant l'implication des propriétaires est donné par l'ANSES en 2022 : 29% des utilisateurs ne lisent pas les notices des médicaments vétérinaires (Igoho-Moradel 2022a). Ce chiffre souligne le manque de connaissance des consommateurs quant à la nature et aux risques de ces produits.

Le propriétaire utilisateur est, lui seul, responsable de son action. Afin d'approfondir ce sujet d'étude, une analyse des pratiques des propriétaires eux-mêmes semble intéressante. Le but serait d'identifier leurs attentes vis-à-vis des professionnels (ASV et vétérinaires) et de mesurer si les recommandations faites au comptoir et dans les salles de consultations sont entendues et comprises en France.

### **Les autorités compétentes**

Déjà en 2019, l'ANSES souligne qu'une *“meilleure information du grand public sur les conditions de conservation et d'utilisation des pesticides à domicile est indispensable, qu'il s'agisse d'antiparasitaires à usage vétérinaire, de produits biocides ou phytopharmaceutiques”*.

Elle précise l'importance de la communication entre les utilisateurs et les professionnels de santé. C'est dans ce cadre que le développement de la communication se fait avec la mise en place, par exemple, d'affichage dans les cliniques vétérinaires et la diffusion d'infographie.

## Médicaments pour animaux de compagnie : les bons gestes pour éviter un accident



### Comment les administrer ?

<b>Lire la notice et respecter les consignes d'usage du médicament :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>. moment de la journée,</li><li>. fréquence,</li><li>. voie d'administration.</li></ul>	
Si le médicament a été appliqué sur la peau de l'animal, <b>respecter le délai conseillé avant de le caresser.</b>	
Si la durée de conservation après ouverture ou la date limite de péremption sont dépassées, <b>ne pas garder le médicament.</b>	

### Comment les conserver ?

<b>Conserver les médicaments dans leur boîte</b> avec la notice et les ordonnances.	<b>Si le médicament doit être conservé au réfrigérateur,</b> le mettre dans une boîte identifiée au nom de l'animal.
<b>Regrouper les médicaments vétérinaires dans un endroit hors de portée des enfants,</b> à l'abri de la lumière, de l'humidité et de la chaleur, et distinct de celui où sont rangés les médicaments de la famille.	

Figure 22: Infographie des bonnes pratiques d'utilisations des anti-parasitaires externes à destination des utilisateurs (ANSES 2022b)

Une infographie de l'ANSES, illustrée [figure 22](#), a été publiée en 2022 à destination des utilisateurs d'antiparasitaires externes pour les animaux de compagnie. Ces mesures ont pour principal but de sensibiliser les utilisateurs au danger des produits pour eux et leur entourage.

Dans ces recommandations, la CLCV rejoint les dispositions proposées par l'ANSES en 2019 (CLCV 2020), c'est-à-dire de renforcer l'information relative aux dangers lors de l'utilisation de ces médicaments pour l'utilisateur, pour l'animal et pour l'environnement.

De plus, l'ANSES rappelle l'importance de confier les médicaments aux circuits spécifiques (ANSES 2019). En effet, les médicaments vétérinaires non utilisés sont également une source importante de pollution notamment lors du traitement des déchets ménagers et des eaux usées au même titre que les spécialités pharmaceutiques humaines. De nombreuses études soulignent la pollution environnementale par les restes de médicaments humains, notamment sur l'ensemble du territoire, des eaux de surface se déversant dans les eaux

marines (Vega Gomez et al. 2021). A l'échelle des impacts environnementaux et des études d'écotoxicité, les instances compétentes ont également du travail afin d'harmoniser les études et les méthodes de calculs et de détection des substances en prenant en compte leur propriétés. Des mesures sont déjà mises en place et la prise de conscience concernant l'analyse des cours d'eau est bien présente. Les autorités proposent des plans nationaux, par exemple Le plan national sur les résidus de médicaments dans l'eau avec plusieurs objectifs comme le tri et le traitement plus performant dans les stations d'épurations.

Les autorités s'efforcent à sensibiliser les utilisateurs de ces produits car il est largement concevable que le propriétaire d'animaux de compagnie possède une grande part de responsabilité dans la dissémination des molécules antiparasitaires dans le milieu. Un état des lieux des pratiques des utilisateurs serait une avancée en termes de prise de conscience des usages afin de mieux les conseiller et de mieux les accompagner.

Un mini-guide de bonnes pratiques pour l'usage des antiparasitaires est disponible en ligne. (Association Santé Environnement France 2023). Des avancées dans ce sens sont prometteuses et porteuses d'espoir quant à la réduction de l'impact environnemental des spécialités pharmaceutiques vétérinaires.

Le plan ECOANTIBIO 3 piloté par la Direction Générale de l'Alimentation s'ouvre pour la première fois aux antiparasitaires, car la réduction de la résistance aux antiparasitaires est un enjeu de durabilité (Ministère de l'agriculture et de la souveraineté alimentaire 2023). Ainsi, concernant les antiparasitaires, l'objectif est de promouvoir leur bon usage à l'échelle de l'animal et du troupeau et de renforcer la prévention des maladies induisant un recours aux antiparasitaires. Cette mention, dans la 3ème version de ce plan, manifeste l'intérêt de plus en plus grand des institutions nationales et internationales.



- **A-2 - Rôle et remise en question des professionnels**

### **Les ASV**

Le questionnaire élaboré et analysé dans cette thèse a permis de mettre en avant la vision des ASV.

Il en ressort la volonté des ASV à s'impliquer dans le changement des habitudes et la volonté de transmettre les bonnes pratiques.

Cependant, il est possible qu'un grand nombre ne fasse pas de recommandations par manque de formation et d'information. Ce constat souligne donc la trop faible communication et la preuve que le sujet est connu par une minorité. L'enrichissement des formations, pour les futurs ASV, par des notions d'écotoxicité devrait être généralisé.

Cette étude met en lumière l'importance de prendre en considération l'opinion et la formation des ASV, eux aussi professionnels de la santé et du bien être animal. Leur rôle, notamment en termes de communication, est primordial au côté du vétérinaire afin d'unir leur voix.

### **Les vétérinaires**

L'information des vétérinaires via des canaux de communications efficaces est primordiale, car ce sont eux qui pourront sensibiliser les ASV mais également les utilisateurs. Il est tout à fait honnête de reconnaître que les vétérinaires, au sein des écoles vétérinaires, ne sont pas assez formés à mettre en pratique les notions de résistance et de traitements raisonnés et malgré que ces notions soient abordées, elles ne sont encore que trop peu mises en place sur le terrain. Il faut approfondir et renforcer les efforts dans l'enseignement des futurs vétérinaires. Il est primordial de garder un œil sur les avancées des études d'écotoxicité afin de se tenir informer des risques pour chaque principe actif. Ces études devraient fleurir petit à petit notamment grâce à l'évolution de la réglementation des AMM d'ici quelques années. Le rôle des vétérinaires et le soutien de ceux-ci dans cette volonté que les ASV évoquent pour améliorer leurs discours et leurs conseils doivent être robustes et la prise de conscience de la communauté vétérinaire doit être unanime.

De plus en plus d'articles paraissent sur le sujet dans les revues vétérinaires à la portée de chaque praticien.

A nous, en tant que vétérinaires prescripteurs, de connaître les RCP, la voie d'administration, les posologies, les conditions d'utilisation, les délais d'efficacité sont autant d'éléments figurant dans le RCP qu'il est dans un premier temps primordial de respecter.

Au sein de la profession vétérinaire, la préoccupation environnementale est grandissante comme peut le témoigner le nombre de vétérinaires, adhérents à des associations comme Ecoveto, qui ne cesse d'augmenter.

Vétérinaire est donc un métier de médecine, de sciences mais aussi un dur exercice de persuasion et de transmission lors d'échanges avec les clients. Faire passer un message, qu'il soit compris et appliqué est un savoir faire ; alors soyons inspirés et appliqués, c'est notre devoir.

## B- Emploi raisonné

- **B-1- Avant de traiter**

### **Les huiles essentielles**

Avant de choisir de traiter par des principes actifs de synthèse, de plus en plus de propriétaires s'intéressent à l'efficacité des huiles essentielles.

Des études récentes mettent en évidence l'efficacité des alternatives naturelles telles que les huiles essentielles.

En 2020, des effets toxiques contre l'acarien des abeilles, *Varroa destructor*, ont été mis en évidence pour des huiles essentielles d'une espèce de Houblon (*Humulus lupulus*). Sans effet sur la mortalité des abeilles, ces huiles pourraient donc être utilisées comme acaricide pour le contrôle de cet acarien (Iglesias et al. 2020).

Plus récemment, en 2023, un effet acaricide de différentes essences a été mis en évidence sur la production et la viabilité des œufs de *Rhipicephalus sanguineus*. Des altérations morphologiques dose dépendantes des œufs ont été observées. Leur arsenal de métabolites

secondaires faisant partie des moyens de défenses d'une plante contre les ravageurs s'avère donc utile aussi pour l'homme et les animaux (Pereira et al. 2023).

Également en 2023, une équipe de scientifiques met en évidence, au Brésil, des doses létales d'huiles essentielles de différentes essences sur les myiases d'animaux domestiques. Ces observations ont été basées sur l'évaluation de la mortalité des larves de *Cochliomyia hominivorax*, diptère originaire d'Amérique centrale (Lavan et al. 2018).

Ces quelques exemples d'études montrent la non aberration de s'intéresser aux produits tels que les huiles essentielles afin de limiter l'impact écologique des produits de synthèse, mais aussi afin de limiter les mécanismes de résistance développés par les nuisibles contre les antiparasitaires de synthèse. Néanmoins, des études afin d'évaluer précisément les posologies envisageables, les voies d'administration, les bénéfices des traitements sur du long terme, les dangers pour les animaux débilisés, en gestation ... restent encore à faire afin de développer des thérapeutiques fiables. De plus, il est à noter que la problématique des effets non souhaités sur les organismes non cibles reste possible et la composition "naturelle" de ces huiles ne supprime pas leur caractère potentiellement toxique sur ces espèces. Attention quand même à bien se renseigner car les huiles essentielles peuvent également être toxiques en cas d'ingestion et être agressives en cas d'inhalation. Des mesures d'utilisation doivent encadrer ces pratiques.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de produits autorisés en tant que médicaments vétérinaires contenant de telles substances actives, pour plusieurs raisons, notamment des périodes d'efficacité courtes (European Medicines Agency CVMP EMA 2023).

### **L'action mécanique et la surveillance**

L'action mécanique du brossage et l'utilisation de shampoing neutre peuvent être partiellement efficaces afin de prévenir et de lutter contre les arthropodes. L'action mécanique exercée favorise l'élimination des parasites et peut être une alternative simple et peu coûteuse pour freiner l'utilisation des antiparasitaires systématiques. Il est bien évident que ce type de pratique doit rester modéré pour ne pas altérer la barrière cutanée et les poils de l'animal et ainsi risquer de faire plus de mal que de bien.

L'hygiène des zones de vie est tout aussi importante dans la prévention des infestations et la limitation du développement d'infestations incontrôlées. De plus, éviter les zones de broussailles pendant les balades et inspecter les animaux à la suite de promenades dans des zones à risques sont des mesures préventives à adopter au quotidien. L'inspection régulière des compagnons à quatre pattes et l'œil vigilant des propriétaires permet également d'adapter les traitements en fonction des besoins des animaux.

- **B-2 - Traiter**

### **Traitement raisonné**

Les carnivores domestiques présentent tous des milieux et des modes de vie différents. Il en découle des risques différents. Les traitements méritent donc, de façon logique, d'être adaptés à chaque profil de chiens ou de chats.

Afin de réduire l'impact environnemental, il faut mettre en œuvre une démarche de prescription raisonnée des antiparasitaires sur le même principe que celle de l'antibiothérapie. L'utilisation raisonnée et non systématique permettra de limiter la quantité d'antiparasitaires administrée et donc limitera l'impact environnemental des molécules. Des mesures sont déjà mises en place, depuis quelques années, dans le domaine de la médecine de troupeau avec par exemple les rotations de pâtures. En ce qui concerne les animaux de compagnie, des délivrances au cas par cas en fonction du mode de vie, du risque et de l'état de santé de l'animal sont primordiales. Dans l'étude réalisée auprès des propriétaires d'animaux de compagnie (Perkins, Goulson 2023), seulement 7,4% disent avoir reçu comme conseil de la part du vétérinaire de réaliser les traitements de façon raisonnée et non de manière prophylactique toute l'année.

Cette même étude fait remarquer que les traitements antiparasitaires externes ayant une efficacité de 3 mois (BRAVECTO par exemple) couvraient les animaux plus longtemps. Une option de traitement plus longue - de 3 mois versus 1 mois ( NEXGARD par exemple) - assurait une couverture plus large des animaux. Moins les traitements sont exigeants en termes de fréquence, plus ils sont respectés. Ce constat doit être pris en considération par les prescripteurs en fonction du profil du propriétaire et de l'animal. Un chat d'intérieur strict

a-t-il réellement besoin d'être traité toute l'année sur des périodes de 3 mois même si pour le propriétaire c'est plus facile ?

De la même façon, si un traitement tous les mois n'est pas bien fait avec des oublis alors pourquoi ne pas proposer un traitement tous les 3 mois si l'animal a besoin d'un traitement continu à l'année car il vit en campagne et a beaucoup de contacts avec d'autres animaux? Si l'observance de celui-ci est meilleure, une réduction de la fréquence des traitements peut être envisagée pour réduire le coût et l'exposition de l'utilisateur et de l'environnement aux produits de synthèse.

L'utilisation des antiparasitaires pour animaux de compagnie se base sur le principe que les avantages qu'ils procurent l'emportent sur les inconvénients possibles. A l'échelle d'un individu isolé, il est raisonnable de penser que les conséquences sur l'environnement ne l'emportent pas face aux avantages gagnés sur une infestation possible et ses conséquences. C'est d'ailleurs sur ce constat que se basent les autorités.

Mais des auteurs soulèvent cette interrogation: Qu'en est-il du traitement prophylactique d'une population entière d'animaux sains comptant des millions de doses de parasitocides sur un territoire donné (Wells, Collins 2022).

Actuellement, les lignes directrices du Conseil scientifique européen sur les parasites des animaux de compagnie ESCCAP (European Scientific Counsel Companion Animal Parasites) recommandent une évaluation individuelle des risques et un traitement régulier contre les ectoparasites pour les animaux ayant accès à l'extérieur (ESCCAP 2018). Il est difficile de dire si le risque de parasites et les dommages réels causés aux animaux de compagnie, ainsi qu'à l'homme, sont suffisants pour justifier une utilisation prophylactique généralisée (Wells, Collins 2022). C'est pourtant ce qui est encore fait chaque jour sur le terrain.

De nouveaux outils apparaissent pour fournir une indication du risque aux vétérinaires en se basant sur des données de santé électronique. Des outils, tels que la cartographie de l'activité des puces ou des tiques, existent déjà au Royaume Uni et aux Etats Unis. Des modèles mathématiques peuvent prédire l'activité des puces en fonction par exemple des conditions météorologiques. SAVSNET (The Small Animal Veterinary Surveillance Network) a été mis au point par l'université de Liverpool (Perkins, Goulson 2023). Ce réseau basé sur les

données cliniques et sur l'intelligence artificielle permet notamment en temps réel de fournir de l'information sur l'épidémiologie des maladies afin d'adapter les prescriptions et les conduites à tenir.

L'utilisation des antiparasitaires de façon prophylactique est aujourd'hui remise en question.

Cependant la nécessité d'un traitement anti-parasitaire prophylactique chez un animal peut être difficile à objectiver pour les vétérinaires. De nombreux facteurs sont à prendre en compte : nombre de congénères, mode et milieu de vie, antécédents médicaux, activité extérieure de l'animal, habitudes de vie, projet de voyages...L'adaptation du traitement est très objective et peut être différente en fonction des vétérinaires prescripteurs. Cependant la liberté des vétérinaires d'avoir des discussions franches avec les propriétaires sur les risques, les avantages et les incertitudes liés au contrôle des parasites chez les animaux de compagnie est cruciale.

Cet effort permettrait de lutter contre les résistances aux antiparasitaires, autre problématique actuelle dans le monde de la santé vétérinaire.

### **Respect des consignes et choix de la forme galénique adaptée**

La lecture des RCP entre également dans les mesures à prendre lors de l'administration d'un traitement quel qu'il soit.

Bien que dans beaucoup de RCP il ne figure pas de précautions d'usage concernant l'écotoxicité, certains font des recommandations. C'est le cas pour les spot on STRONGHOLD contenant de la sélamectine : un contact de l'animal traité avec un environnement aquatique doit être évité pendant 2 heures.

L'importance de la bonne utilisation des produits aux doses recommandées garantit la réussite du traitement. Des traitements administrés à la mauvaise posologie ne garantissent pas une bonne efficacité et ces mauvaises pratiques sont la source d'échecs thérapeutiques et donc la source d'une surconsommation de traitement par agacement et persévérance des utilisateurs.

Comme déjà mentionné, le rôle des propriétaires consommateurs et utilisateurs des antiparasitaires est primordial. La quantité de parasiticide dans l'environnement dépend en grande partie du comportement du propriétaire et de l'animal et du respect des instructions d'application et de manipulation du produit.

Les spécialités spot-on sont en général appréciées pour leur facilité d'utilisation, cependant si des traitements par voie orale sont possibles, il serait préférable de les prescrire afin de protéger et traiter les carnivores domestiques.

Il a été prouvé chez les bovins que l'administration des traitements antiparasitaires par voie sous-cutanée ou *per os* induisent moins de gaspillage et de contamination de l'environnement que celle en spot on. L'efficacité du traitement serait également plus robuste (Bousquet-Mélou et al. 2004).

On découvre que l'ivermectine, en application percutanée chez les bovins, se retrouve ingérée puis éliminée largement dans les fèces, du fait des comportements de léchage des animaux (Bousquet-Mélou et al. 2004). Chez les carnivores, le léchage entre congénères et les léchages individuels sont aussi fréquents dans les comportements physiologiques des espèces. Les animaux léchés ne reçoivent pas l'intégralité de la dose prescrite et on sait que les sous-expositions favorisent l'apparition de résistance chez les parasites et peuvent expliquer des échecs thérapeutiques. Par ailleurs, les sur-expositions chez les animaux lécheurs conduisent à des excès non prévus de médicaments dans les fèces des animaux, potentiellement nuisibles pour l'environnement (Lespine 2020).

Ces travaux auprès des bovins soulignent l'intérêt de l'injection sous-cutanée pour traiter les troupeaux et expliquent la large utilisation de ces formes thérapeutiques dans le secteur des animaux de production. Avec ce mode d'administration, la biodisponibilité des principes actifs est en effet plus élevée, ce qui permet d'utiliser des doses réduites avec une élimination moindre dans les fèces (Lespine 2020).

Il faut cependant souligner que la difficulté à administrer des spécialités vétérinaires par voie orale à des chiens ou des chats parfois réticents peut freiner les propriétaires. Les solutions

spot-on ont donc leur intérêt dans ces cas particuliers, en soulignant toujours les bonnes pratiques d'utilisation.

### **Evolution des traitements**

Récemment, le premier antiparasitaire externe en injectable pour les chiens BRAVECTO injectable est arrivé sur le marché.

Le principal but, souligné par le laboratoire concepteur, est de simplifier le traitement anti-parasitaire pour le propriétaire, utilisateur du produit (Jousseume 2019). D'un point de vue écotoxicité, la problématique de rejets dans l'environnement est atténuée notamment par comparaison avec la solution spot on. En effet, d'après les RCP des deux spécialités, la dose administrée étant plus faible (15 mg/kg contre 25 à 50 mg/kg pour les comprimés ou le spot on), les risques de contamination de l'environnement sembleraient donc moindres même si aucune étude le prouve. De plus, les problématiques de léchages entre congénères évoqués plus haut sont nuls.

Cependant, la démarche de traitement raisonné par adaptation au cas par cas est limitée avec ce type de présentation car l'injection assure une protection pendant 12 mois.

L'avantage est qu'il permet de satisfaire à une bonne observance de la part des propriétaires et limite ainsi le sous ou surdosage.

Outre le changement de mode d'administration, d'autres alternatives sont encore à l'étude afin de trouver de nouveaux principes actifs efficaces contre les parasites nuisibles.

En raison de leur grande spécificité, les toxines constituent une source prometteuse de peptides insecticides qui pourraient ne cibler qu'une seule espèce cible, sans affecter les insectes utiles.

Les progrès de la recherche moléculaire pourraient permettre de mettre au point de nouvelles toxines capables de cibler des canaux et des récepteurs spécifiques à l'espèce cible et non aux autres espèces non cibles proches phylogénétiquement. La dynamique moléculaire est un des outils précieux pour déchiffrer l'action des insecticides et comprendre comment la résistance des cibles peut apparaître (Cens et al. 2022).



Cette alternative pourrait permettre de limiter les résistances. La découverte et le développement de nouveaux antiparasitaires est un objectif majeur.

L'efficacité toxique et l'action rapide de l'isocycloseram sont prouvées depuis 2021, pour l'instant ce nouvel isoxazoline n'est utilisé que contre les ravageurs des cultures. Des études détaillées ont démontré que les sites de liaison pertinents pour l'activité insecticide des avermectines et de l'isocycloseram sont distincts, ce qui peut être une alternative pour contourner les résistances. Cependant des études de toxicité et les conséquences sur les organismes non cibles ne sont pas évalués à ce jour (Zanetti et al. 2024).

La mise au point de vaccins contre les maladies parasitaires est une solution déjà testée, mais n'est pas encore optimale. Jusqu'à présent, la production de vaccins antiparasitaires en médecine humaine ou vétérinaire n'a connu qu'un succès très limité (Selzer, Epe 2021).

TickGard® est l'un des exemples les plus connus ; cependant, il n'a fourni qu'une protection limitée contre *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, tique des animaux de bétail dans les régions tropicales. Il n'est plus commercialisé aujourd'hui (Selzer, Epe 2021).

Le vaccin Pirodog permet de protéger les chiens contre la babésiose, maladie vectorielle transmise par piqûre de tiques ; néanmoins, ce type de vaccin n'empêche pas le problème primaire de l'infection des chiens par les tiques.

Un autre exemple est l'utilisation de protozoaires atténués et non atténués (par exemple *Eimeria* pour traiter la coccidiose chez les volailles) qui sont commercialisés, mais là aussi leurs taux de protection sont discutables (Selzer, Epe 2021)

Des domaines comme celui de l'interactomique, qui consiste en l'étude des interactions entre différentes molécules biochimiques notamment les protéines, se développent (Selzer, Epe 2021). Cela permet de mieux comprendre les mécanismes biologiques intra- et inter-cellulaires mis en jeu dans l'immunité et la défense contre les parasites. De plus, des formulations plus simples à administrer avec des périodes d'efficacité plus longues sont des innovations possibles afin d'améliorer l'observance des traitements.

L'industrie de la santé animale doit relever le défi de développer des produits écologiquement innovants qui réduisent ou éliminent les charges parasitaires afin de satisfaire les tendances et convictions sociétales.

- **B-3 - Après avoir traité**

Il conviendrait de systématiser des mesures simples : ramasser les déjections des animaux, éviter les baignades, ne pas donner de bains et éviter les interactions entre animaux et avec les hommes à la suite d'application de spot on... Cela permettrait d'assurer pleinement l'effet du médicament et de limiter les pollutions.

Toutefois, pour être informés et appliquer les bonnes pratiques et les recommandations encore faut-il que l'utilisateur se retrouve face aux bons interlocuteurs, ce qui n'est malheureusement pas toujours le cas.

### C- L'accès aux antiparasitaires

D'après l'ANSES, quasiment 40% (39,8%) des ménages achètent les traitements antiparasitaires auprès d'un vétérinaire. Les 60% restants se fournissent auprès des pharmacies, des grandes surfaces, des jardinerie ou sur internet (ANSES 2019).

L'étude (CLCV 2020) déjà citée considère que les pharmacies sont les lieux où 50% des APE sont achetés.

Les antiparasitaires, et plus largement les médicaments, suivent la dynamique actuelle où tout devient accessible sur internet. En effet, il est possible d'acheter de façon la plus simpliste qu'il soit des produits afin de traiter les chiens et les chats contre les puces et les tiques notamment. D'après l'article 104 du règlement (UE) 2019/6 (Union européenne 2018), les médicaments vétérinaires peuvent être vendus "au moyen des services de la société de l'information [...] à la condition que ces médicaments vétérinaires ne soient pas soumis à une ordonnance vétérinaire" et qu'ils soient "conformes au présent règlement et au droit applicable de l'État membre dans lequel les médicaments vétérinaires sont vendus au détail". Cependant, par dérogation à l'article 104 paragraphe 2, il est possible que des

médicaments vétérinaires délivrés sur ordonnance soient également vendus “au moyen de services de la société de l’information dans le cadre de la vente à distance si un système sécurisé a été mis en place. Cette autorisation n’est octroyée qu’à des personnes établies sur son territoire et l’approvisionnement ne peut avoir lieu que sur le territoire de cet État membre.”

En France, il est possible d’acheter des médicaments vétérinaires sur internet soumis à prescription obligatoire mais sans avoir besoin de fournir une ordonnance. Ce n’est pas légal et ça ne concerne heureusement pas tous les sites mais c’est possible et inquiétant.

Lors d’achat sur internet, l’impact environnemental n’est pas évoqué et les propriétaires n’en n’ont même pas conscience puisque aucune communication avec le professionnel de santé n’est possible. Celui-ci est décrédibilisé et son discours est alors perçu comme inutile.

L’achat d’antiparasitaires est banalisé. C’est exactement ce que reflète l’achat totalement libre de produits antiparasitaires. Pourtant, il est répété chaque jour que les conséquences de nos activités humaines toutes confondues sont l’affaire de tous. L’enseignement qui est donné aux professionnels de santé et qui se base sur des faits et sur des études menées par la communauté scientifique depuis des années, n’aurait alors aucun intérêt puisqu’il est contournable. Les acheteurs respectent-ils les doses et le mode d’emploi ? Aucune recommandation ni limitation d’achat ne peuvent être contrôlées.

En plus des achats via le web, il est possible d’acheter des médicaments vétérinaires en officine. En effet un pharmacien est autorisé à exercer des activités de commerce de détail d’un médicament vétérinaire.

D’après l’article L5143-2 du Code de la Santé Publique, les pharmaciens titulaires d’une officine peuvent “détenir en vue de leur cession aux utilisateurs et délivrer au détail à titre gratuit ou onéreux, les médicaments vétérinaires” (République française Légifrance 2022).

En parallèle, les vétérinaires inscrits à l’ordre peuvent en faire de même s’il s’agit “des animaux auxquels ils donnent personnellement leurs soins ou dont la surveillance sanitaire et les soins leur sont régulièrement confiés”(République française Légifrance 2022).

Il est donc possible de se procurer un antiparasitaire pour un carnivore de compagnie chez un professionnel de santé humaine, peu importe le lieu, alors que ce n'est pas possible de s'en procurer dans n'importe quelle structure de soins vétérinaire.

Cependant, trop peu d'informations sont partagées au cours des cursus de formation des futurs pharmaciens concernant l'impact environnemental des molécules thérapeutiques présentes dans les produits vendus. Après quelques échanges avec des pharmaciens fraîchement diplômés, ils le reconnaissent eux-mêmes. Notons, par ailleurs, que dans une thèse de docteur en pharmacie de 2023 concernant le traitement des gales chez le chien et le chat, aucune mention de l'impact environnemental n'est soulignée (Gundu 2022).

Pourtant, régulièrement, des articles dans la presse professionnelle des pharmaciens sont publiés pour rappeler certaines précautions concernant les traitements antiparasitaires externes des animaux de compagnie (Bietrix et al. 2022).

Enfin, des dizaines de produits à usages externes non soumis à prescription obligatoire peuvent être commercialisés dans tous types de commerce (grandes surfaces, animalerie...). Ce sont les médicaments, au sens réglementaire du terme, dits dérogatoires. Les structures vétérinaires ne sont pas autorisées à le faire car elles ne sont pas considérées comme des commerces.

Le vétérinaire n'a, pour résumé, aucun pouvoir sur le lieu d'achat des antiparasitaires qu'il prescrit. L'utilisateur est libre d'acheter où il veut (Conseil régional de l'ordre des vétérinaires Pays de la Loire 2024).

La demande de médicaments à prescription obligatoire ou non est formulée par le fabricant et validée ou non par l'autorité du médicament. Un même principe actif sous deux marques différentes pourra donc être ou ne pas être à prescription obligatoire (Conseil régional de l'ordre des vétérinaires Pays de la Loire 2024).

Aucune liste de recensement officiel n'a été établie pour répertorier les médicaments vétérinaires à prescription facultative.

Un effort concernant l'encadrement de la prescription et la délivrance de ces spécialités devrait être fourni afin de limiter des achats et des pratiques abusives et irrespectueuses de

l'environnement. Ces mesures de renfort seront bénéfiques afin de recontextualiser les dangers des médicaments et replacer les professionnels de santé au centre de la gestion des pratiques.

Les pratiques actuelles laissent quelque peu perplexes face à l'enjeu environnemental auquel nous faisons face.

L'EMA souligne dans un de ses derniers rapport de 2023 que les autorités nationales compétentes devraient être encouragées à contrôler la publicité pour les antiparasitaires qui sont disponibles sans prescription vétérinaire, afin de s'assurer qu'elle est cohérente avec le résumé des caractéristiques du produit et qu'elle n'inclut pas d'informations susceptibles de nuire à l'efficacité du produit (European Medicines Agency CVMP EMA 2023).

## D- Résistance et One health

- **D-1 -Phénomène de résistance**

Pour l'EMA, la résistance aux ectoparasitocides est la sélection d'un (ou de plusieurs) caractère(s) héréditaire(s) spécifique(s) dans une population d'ectoparasites à la suite de l'exposition de cette population à une substance active. Un ectoparasite peut être résistant à plusieurs substances actives, par le biais d'une résistance croisée ou d'une résistance multiple (European Medicines Agency CVMP EMA 2023).

Dans le cadre des antiparasitaires, le développement de résistances se base sur la sélection naturelle des spécimens capables de résister à une substance. La sélection naturelle favorise, à l'échelle de la génétique, les descendants ayant les meilleures capacités pour s'adapter à un stress, ou tout changement dans le milieu, afin de faire perdurer l'espèce. En réalité, l'insecticide ne fait pas apparaître la résistance mais sélectionne des individus résistants. Avec le temps, les individus sensibles s'éteignent et la population devient résistante. Les premiers cas de résistance ont été mis en évidence dès la fin des années 70 (Lespine 2020).

Des taux de résistances des puces *Ctenocephalides felis* pour le fipronil, l'imidaclopride ou encore les pyréthriinoïdes présents dans certains antiparasitaires ont été mis en évidence il y a déjà plusieurs dizaines d'années (Rust 2016). Ces taux de résistance se basent

principalement sur les taux de mortalité permettant de différencier les groupes tests et les groupes témoins par des niveaux de sensibilité significativement différents. Plus récemment, la biologie moléculaire et la génomique ont permis d'étudier les compositions enzymatiques et alléliques des différentes populations d'insectes afin d'identifier les mécanismes de résistances et les mutations impliquées dans les individus résistants.

Par exemple, la résistance des mouches domestiques *Musca domestica* au fluralaner aux Etats Unis a été identifiée et caractérisée avec une cartographie chromosomique des mutations. Cette étude a permis de décrire les principaux mécanismes de résistance, notamment l'implication de la détoxification médiée par le cytochrome P450 (Norris et al. 2023).

Chez les larves de drosophiles, c'est une augmentation de la quantité des protéines de jonctions intercellulaires, qui marque le niveau de résistance aux avermectines, médiée par l'activation de la voie de la protéine kinase C (Chen et al. 2023).

Enfin, une étude de 2021 met en évidence la résistance de *Rhipicephalus sanguineus* à l'ivermectine sur des populations de tiques issues de chiens en Argentine (Daniele et al. 2021).

Ces résistances peuvent expliquer les échecs thérapeutiques sur le terrain et pourraient compromettre dans un avenir plus ou moins proche les traitements des carnivores domestiques.

D'après l'IRAC (Insecticides Resistance Action Committee), un des plus grands risques d'apparition de résistance est lié à la mauvaise utilisation des antiparasitaires. Ce qui appuie encore une fois l'importance des vétérinaires, ASV et propriétaires d'animaux à s'impliquer dans cette lutte. En effet, des traitements répétés et/ou mal dosés sont des facteurs de risque de développer la résistance, tout comme augmenter les dégâts sur l'environnement.

Des roulements concernant les molécules utilisées pourraient être une pratique à répandre afin de ne pas toujours utiliser les mêmes classes d'insecticides. La sélection d'individus résistants sera moindre à condition que les modes d'action soient différents. Cette vision n'est pas encore ancrée dans les habitudes de prescription des vétérinaires. Il existe

pourtant des preuves expérimentales des avantages d'une telle stratégie, même si elles sont relativement rares (European Medicines Agency CVMP EMA 2023).

Une autre stratégie pour retarder le développement de la résistance, toujours en discussion, est l'utilisation de produits contenant deux ou plusieurs substances ectoparasitocides ayant des modes d'action différents contre les parasites. Il est peu probable qu'un parasite individuel soit porteur d'allèles résistants à deux ou plusieurs acaricides ou insecticides ayant des modes d'action différents.

La problématique de la résistance des espèces cibles interpelle les scientifiques depuis quelques années. Dans le cadre du concept One Health, la résistance des parasites aux antiparasitaires est un danger. En effet, ces médicaments vétérinaires pourraient devenir de moins en moins efficaces sur les animaux domestiques, ce constat est le même concernant les humains.

La gestion des parcelles de pâturages est un exemple de disposition prise dans les systèmes d'élevages pour limiter les résistances et maintenir, dans l'environnement, des espèces sensibles. Aussi, cibler les traitements sur les animaux les plus atteints est un défi pour les vétérinaires et les éleveurs.

Cette résistance inquiète, d'autant plus qu'à l'heure actuelle aucune formulation pharmaceutique satisfaisante ne présente les mêmes atouts et performances que les molécules actuellement largement utilisées comme les avermectines. Celles-ci sont efficaces à faible dose et possèdent un large spectre d'action avec une rémanence de plusieurs semaines. (Lespine 2020).

L'EMA a publié un rapport en janvier 2023 faisant un état des lieux des phénomènes de résistances des ectoparasites. Il en ressort que très peu d'études se sont consacrées aux avermectines et dérivés et aux isoxazolines puisque ce rapport n'en fait même pas mention. L'EMA reconnaît qu'il n'existe actuellement aucun programme de surveillance systématique de la résistance chez les ectoparasites en Europe (European Medicines Agency CVMP EMA 2023).

Cette problématique de résistance est de plus en plus inquiétante pour la santé animale mais également humaine, sachant que les maladies vectorielles progressent vers les régions tempérées à cause du réchauffement climatique.

Un point positif est que les mesures en place pour lutter contre les phénomènes de résistance permettent aussi de lutter contre l'exposition des organismes non cibles et donc de réduire le risque environnemental en limitant l'exposition.

Cette prise de conscience des résistances et leurs enjeux pour la pérennité de la santé humaine et animale profite donc, de concert, à la limitation de l'usage des spécialités pharmaceutiques vétérinaires.

- **D-2 - Importance pour la santé humaine**

L'impasse thérapeutique engendrée par le développement des résistances est une menace pour la prospérité de toutes les espèces, y compris l'espèce humaine, comme le souligne l'OMS (Organisation mondiale de la santé).

De par leurs mécanismes d'action et leur innocuité chez les mammifères, les avermectines sont classées comme médicaments essentiels pour l'OMS (De Souza, Guimarães 2022).

L'utilisation chez l'homme a débuté à la fin des années 80, notamment pour lutter contre l'onchocercose.

L'ivermectine est largement répandue en médecine humaine aussi pour lutter contre les filarioses lymphatiques ou la malaria (paludisme) véhiculées par les moustiques (Lespine 2020). Ces affections touchent des millions de personnes dans le monde. Cette étude souligne qu'à l'échelle mondiale le coût estimé des maladies vectorielles transmises par les tiques s'évalue à plusieurs milliards d'euros par an. Cela reflète l'intérêt économique de pouvoir lutter efficacement contre les insectes vecteurs.

Des dizaines de milliers de décès dans le monde sont recensés comme directement liés aux traitements devenus inefficaces.

En 2018, une étude met en évidence la potentielle efficacité du fluralaner (Miglianico et al. 2018). La modélisation informatique a montré que l'administration saisonnière massive d'une dose unique à une fraction de la population réduirait considérablement les cas cliniques de la fièvre Zika et de paludisme dans les régions endémiques. Les isoxazolines



représentent donc une nouvelle composante prometteuse de la lutte antivectorielle à base de médicaments.

Des échecs de traitements ont déjà été observés. Par exemple, l'utilisation depuis plus de 20 ans de l'ivermectine pour lutter contre l'onchocercose, pose aujourd'hui question sur son efficacité. Des réponses sous-optimales et des changements génétiques ont été signalés dans les populations d'*Onchocerca volvulus* (Nana-Djeunga et al. 2012).

- **D-3 - Rôle de la pharmacovigilance**

L'ANSES, au travers de l'ANMV, est l'autorité compétente en matière d'évaluation et de gestion du risque pour les médicaments vétérinaires. Comme évoqué précédemment, elle joue un rôle clef dans les validations et modifications des AMM des médicaments vétérinaires. Elle est également responsable de la pharmacovigilance qui peut être un outil permettant de surveiller l'impact des médicaments sur les écosystèmes.

L'écotoxicité est surveillée sur le terrain car les cas de pharmacovigilance que les utilisateurs et vétérinaires peuvent déclarer ne concernent pas que les effets indésirables observés sur les animaux ou sur l'administrateur mais aussi sur l'environnement. Même si ces effets sont plus difficiles à identifier, ils font partie du processus de pharmacovigilance (Imbs-Viallet 2008).

Cependant d'après le rapport annuel de 2022 publié en octobre 2023 par l'ANSES, comme le souligne le tableau VII, 100% des déclarations d'effets indésirables concernaient l'homme ou les animaux (ANSES 2023).

Tableau (VII) : Évènements indésirables déclarés en 2022 dans le cadre de la pharmacovigilance

(ANSES 2023)

Type d'évènement	Nombre	%
Effets indésirables chez l'animal	3529	72
Manques d'efficacité	959	20
Problèmes de résidus	22	0,5
Problèmes environnementaux	0	0
Transmission agents infectieux	0	0
Effets indésirables chez l'Homme	377	7,5
<b>Total</b>	<b>4887</b>	<b>100</b>

D'après le rapport de l'ANSES, chez le chien, ce sont les surdosages qui prédominent, impactant directement la quantité potentiellement émise dans l'environnement (ANSES 2023).

Il est tout de même intéressant de noter que les antiparasitaires externes sont classés 2ème classe thérapeutique ayant le plus de déclarations d'effets indésirables.

Ces observations entraînent parfois des modifications d'AMM, notamment en complétant la rubrique 'effets indésirables'.

On peut espérer, qu'à l'avenir des rubriques telle que celle relative aux précautions d'emploi soient également soumises à rectification, lorsque les déclarations d'effets indésirables sur les écosystèmes seront effectives. En revanche, il est clair que l'observation d'effets indésirables sur les écosystèmes est difficile à réaliser pour un vétérinaire ou un particulier. Les délais parfois longs entre le contact de la substance et ses conséquences dans le milieu sont difficiles à observer et à prouver.

Concernant les phénomènes de résistances, l'EMA reconnaît que le système de pharmacovigilance a ses limites. La résistance est difficile à reconnaître sur le terrain, et le manque d'efficacité attendu est généralement sous-déclaré.

Par conséquent, l'incidence réelle du manque d'efficacité est probablement sous-estimée. Le système actuel de pharmacovigilance n'a donc qu'une valeur limitée pour détecter et surveiller la résistance (European Medicines Agency CVMP EMA 2023).

Il est bien difficile de prouver avec certitude l'imputabilité d'un médicament vétérinaire sur l'apparition d'un effet secondaire non désiré chez un animal à l'échelle d'une vie de chien,

malgré les modalités de pharmacovigilance proposées aujourd’hui. La difficulté de le faire à l’échelle de l’environnement sur des dizaines d’années est immense.

# Conclusion générale

*Avec leur deuxième place au rang des médicaments vétérinaires les plus vendus en Europe en 2021 (Igoho-Moradel 2022b), les antiparasitaires externes sont à l'origine de nombreux débats. L'impact de l'utilisation de ces spécialités pharmaceutiques est sujet à de nombreux questionnements. D'abord de part leur utilisation intensive pour lutter contre les ravageurs de culture, puis comme antiparasitaires largement utilisés dans les troupeaux et aujourd'hui comme traitement de protection et de lutte contre les ectoparasites des carnivores de compagnie. La caractérisation du risque environnemental posée par l'utilisation d'antiparasitaires pour animaux de compagnie est encore à ses débuts. Malheureusement le peu d'études d'écotoxicité pour les molécules d'intérêt étudiées ici limite fortement tout jugement sur leur sécurité environnementale. Il est pourtant essentiel d'évaluer quels parasitocides représentent le plus grand risque pour notre environnement et de quelles façons, afin que la future réglementation puisse prendre en compte correctement les bénéfices et les risques. A la suite des prises de conscience des instances et des acteurs de la filière santé animale, des efforts considérables sont déployés pour relever de nombreux défis tels que la résistance, le changement climatique, les problèmes sociétaux et les limites des lois actuelles.*

*Les conséquences ne sont visibles qu'une fois l'écosystème déséquilibré, bien souvent des années après l'exposition à des toxiques. Il est dans la plupart des cas, tard pour prendre conscience de la situation. Cette synthèse prouve à quel point il est difficile de mettre au point des méthodes rapides qui apportent des preuves sur l'impact des molécules.*

*Pour mener à bien les traitements raisonnés et appuyer le discours des professionnels, il manque encore de nombreuses études fiables et robustes. La lacune majeure des études d'écotoxicité est le faible nombre d'études de toxicité chronique. C'est la toxicité la plus compliquée à évaluer et malheureusement la plus inquiétante. Il manque aussi des*

*données concernant les quantités de substances actives présentes dans l'environnement. Pourtant les constats sont là ; en Allemagne, par exemple entre 1989 et 2016, le déclin de la biomasse d'insectes volants sur différentes zones protégées est estimé à 76% en moyenne (Foucart 2023). Or, on le sait, ces insectes sont vitaux. Il serait intéressant de connaître quelle part est liée à l'action des antiparasitaires externes sur ces organismes non cibles.*

*Nous voilà donc face à un paradoxe. Les études d'écotoxicité sont longues, elles demandent de la rigueur, du temps et des connaissances fines des espèces et des écosystèmes, mais ceux-ci s'adaptent, les populations d'espèces changent. C'est donc un perpétuel défi que nous avons là. Fixer des preuves, des vérités scientifiques, des démonstrations bien construites dans un système éternellement dynamique.*

*Les idées ne manquent pas et des projets prometteurs sont en cours d'élaboration. L'utilisation des antiparasitaires est indispensable mais leur utilisation doit se faire de manière raisonnée afin que leur efficacité perdure dans le temps. Il est utile de souligner l'importance de l'instruction de chaque maillon de la chaîne du référent en médecine et santé animale et humaine jusqu'aux utilisateurs finaux de ces produits. Tout cela avec le soutien et l'appui des instances réglementaires.*

*Au terme de cette analyse, il est satisfaisant d'observer que les autorités nationales et internationales s'intéressent au problème que causent l'abus et la mauvaise utilisation des antiparasitaires chez les chiens et les chats. Elles encouragent les progrès de la recherche et entendent les difficultés que soulèvent l'apparition de résistance et l'urgence à mettre au point des alternatives.*

*Cette étude et la prise de conscience qu'elle peut entraîner met encore une fois en lumière l'importance de la faculté de communication des professionnels de santé, ASV et vétérinaires. Leur motivation et leur intérêt porté à ce sujet est réel. Leur souhait de*

*communiquer aux propriétaires les bonnes pratiques est presque unanime. Il faut trouver un moyen efficace pour partager l'information et se former tout au long de sa carrière. Ainsi la solution miracle pour satisfaire la santé des animaux, des hommes et de l'environnement n'est pas encore dans les tuyaux... Existe-t-elle vraiment ? Sans doute pas, il nous faut alors suffisamment d'esprit critique, de prise de conscience, de sources d'informations, de communication avec les professionnels, de volonté de la part des législateurs afin que l'ensemble des intervenants de la fabrication à l'élimination des substances antiparasitaires améliore les pratiques vers une utilisation raisonnée et durable pour le bien de tous.*



# BIBLIOGRAPHIE

AGILENT TECHNOLOGIES MANUFACTURING, 2016. *Fiche de données de sécurité « Veterinary Drugs Comprehensive Mix - Submix 1, Part Number 5190-0569 »* [en ligne]. 26 juillet 2016. Disponible à l'adresse : [https://www.agilent.com>5190-0569\\_EUFrench.pdf](https://www.agilent.com>5190-0569_EUFrench.pdf)

AMIARD, Jean Claude et AMIARD-TRIQUET, Claude, 2008. *Les biomarqueurs dans l'évaluation de l'état écologique des milieux aquatiques* [en ligne]. Lavoisier. [Consulté le 29 avril 2024]. ISBN 978-2-7430-1960-0. Disponible à l'adresse : [https://books.google.fr/books?id=yehhAQAQBAJ&pg=PA55&hl=fr&source=gbs\\_toc\\_r&cad=3#v=onepage&q&f=false](https://books.google.fr/books?id=yehhAQAQBAJ&pg=PA55&hl=fr&source=gbs_toc_r&cad=3#v=onepage&q&f=false)

ANSES, 2019. *Étude Pesti'home Enquête nationale sur les utilisations domestiques de pesticides* [en ligne]. Rapport d'étude. [Consulté le 9 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.anses.fr/fr/system/files/2019Pestihome.pdf>

ANSES, Agence Nationale du médicament vétérinaire, 2022a. Médicaments vétérinaires : que change la nouvelle réglementation européenne ? *Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail* [en ligne]. 28 janvier 2022. [Consulté le 7 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.anses.fr/fr/content/m%C3%A9dicaments-v%C3%A9t%C3%A9rinaires-que-change-la-nouvelle-r%C3%A9glementation-europ%C3%A9enne>

ANSES, Agence Nationale du médicament vétérinaire, 2022b. *Infographie\_medicaments\_veterinaires.png*. [en ligne]. 2022. [Consulté le 25 juin 2024]. Disponible à l'adresse : [https://www.anses.fr/sites/default/files/styles/image\\_500/public/Infographie\\_medicaments\\_veterinaires.png?itok=yZtl01Qn](https://www.anses.fr/sites/default/files/styles/image_500/public/Infographie_medicaments_veterinaires.png?itok=yZtl01Qn)

ANSES, Agence Nationale du médicament vétérinaire, 2023. *Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM Rapport annuel 2022* [en ligne]. octobre 2023. [Consulté le 24 juin 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Pharmacovigilance2022.pdf>

ANSES, Agence Nationale du médicament vétérinaire, 2024. *Index des RCP*. [en ligne]. 2024. [Consulté le 25 juin 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.ircp.anmv.anses.fr/results.aspx>

ASSOCIATION SANTÉ ENVIRONNEMENT FRANCE, 2023. *Les anti-parasitaires externes – la synthèse des vétérinaires d'Eco Vét.* [en ligne]. 6 novembre 2023. [Consulté le 15 juin 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.asef-asso.fr/production/les-anti-parasitaires-externes-la-synthese-des-veterinaires-ecoveto/>



BABUT, Marc, BARDY, Marion, VAISS, Pierre, PORCHER, Jean-Marc, GONDCAILLE, Catherine et VEG, Vanessa, 2008. Ecotoxicologie Terrestre et Aquatique : de la recherche à la gestion des milieux - PNETOX. [en ligne]. 2008. pp. 51. [Consulté le 14 septembre 2023]. Disponible à l'adresse :

[https://side.developpement-durable.gouv.fr/BRET/doc/SYRACUSE/261153/programme-national-d-ecotoxicologie-colloque-de-restitution-lille-grand-palais-13-et-14-octobre-2008?\\_lg=fr-FR](https://side.developpement-durable.gouv.fr/BRET/doc/SYRACUSE/261153/programme-national-d-ecotoxicologie-colloque-de-restitution-lille-grand-palais-13-et-14-octobre-2008?_lg=fr-FR)

BAI, Shahla Hosseini et OGBOURNE, Steven, 2016. Eco-toxicological effects of the avermectin family with a focus on abamectin and ivermectin. *Chemosphere* [en ligne]. 1 juillet 2016. Vol. 154, pp. 204-214. [Consulté le 15 juin 2024].

DOI 10.1016/j.chemosphere.2016.03.113. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.03.113>

BÉCOURT, Céline, 2013. *Étude rétrospective sur l'efficacité et la tolérance de l'ivermectine per os chez 27 nourrissons atteints de gale récalcitrante*. [en ligne]. Docteur en Médecine. Faculté médecine de Rouen. [Consulté le 10 novembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00845764>

BIETRIX, J, BEGON, E, DEMAY, F et LAURENTIE, S, 2022. Vétérinaire : les risques liés aux antiparasitaires externes en application cutanée. *Le Moniteur des pharmacies* [en ligne]. 3 septembre 2022. N° 3429. [Consulté le 26 avril 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3429/veterinaire-les-risques-lies-aux-antiparasitaires-externes-en-application-cutanee.html>

BOUSQUET-MÉLOU, Alain, MERCADIER, Sonia, ALVINERIE, Michel et TOUTAIN, Pierre-Louis, 2004. Endectocide exchanges between grazing cattle after pour-on administration of doramectin, ivermectin and moxidectin. *International Journal for Parasitology* [en ligne]. octobre 2004. Vol. 34, n° 11, pp. 1299-1307. [Consulté le 25 juin 2024]. DOI 10.1016/j.ijpara.2004.08.005. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2004.08.005>

BRILLANT, Manon, 2022. Écotoxicité du fipronil et de l'imidaclopride dans le cadre de leur utilisation antiparasitaire chez le chien : connaissances des vétérinaires praticiens. [en ligne]. 19 juillet 2022. pp. 172. [Consulté le 9 avril 2024]. Disponible à l'adresse : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03766099v1>

BRUXAUX, Jade, 2013. *Effets environnementaux des antiparasitaires endectocides dans le cadre des parcs nationaux et du pastoralisme: exemple de l'ivermectine*. [en ligne]. 19 décembre 2013. pp. 129. [Consulté le 14 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : [https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03766099v1https://www.researchgate.net/publication/278016558\\_Effets\\_environnementaux\\_des\\_antiparasitaires\\_endectocides\\_dans\\_le\\_cadre\\_des\\_parc\\_nationaux\\_et\\_du\\_pastoralisme\\_exemple\\_de\\_l%27ivermectine](https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03766099v1https://www.researchgate.net/publication/278016558_Effets_environnementaux_des_antiparasitaires_endectocides_dans_le_cadre_des_parc_nationaux_et_du_pastoralisme_exemple_de_l%27ivermectine)

BURGESS, Edwin R., GEDEN, Christopher J., LOHMEYER, Kimberly H., KING, B. H., MACHTINGER, Erika T. et SCOTT, Jeffrey G., 2020. Toxicity of fluralaner, a companion animal insecticide, relative to industry-leading agricultural insecticides against resistant and susceptible strains of filth flies. *Scientific Reports* [en ligne]. 7 juillet 2020. Vol. 10, n° 1, pp. 11166. [Consulté le 5 mai 2024]. DOI 10.1038/s41598-020-68121-z. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68121-z>

CENS, T, CHAVANIEU, A, BERTAUD, A et MOKRANE, N, 2022. Molecular Targets of Neurotoxic Insecticides in *Apis mellifera*. *European Journal of Organic Chemistry* [en ligne]. 7 juin 2022. Vol. 2022, n° 21, pp. 150-167. [Consulté le 15 juin 2024]. DOI 10.1002/ejoc.202101531. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1002/ejoc.202101531>

CHEN, Li-Ping, JIANG, Han-Qing, LUO, Liang, QIU, Jun, XING, Xue-Jie, HOU, Rui-Yan et WU, Yi-Jun, 2023. The role of intercellular junction proteins in the penetration resistance of *Drosophila* larvae to avermectin. *Comparative biochemistry and physiology. Toxicology & pharmacology: CBP* [en ligne]. avril 2023. Vol. 266, pp. 109557. [Consulté le 5 mai 2024]. DOI 10.1016/j.cbpc.2023.109557. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2023.109557>

CLCV, Association nationale de défense des consommateurs et usagers, 2020. *Les usages et pratiques des produits antiparasitaires pour chiens et chats Un manque de connaissances et de vigilance des consommateurs - Enquête* [en ligne]. décembre 2020. [Consulté le 13 janvier 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.clcv.org/storage/app/media/dp-clcv-enquete-produits-antiparasitaires-chiens-chats.pdf>

CNE, Confédération nationale de l'élevage, IDELE, Institut de l'élevage et MAIGRET, C, 2022. *Bovin 2022 Productions lait et viande Chiffres clés du GEB* [en ligne]. [Consulté le 15 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : [https://idele.fr/?eID=cmis\\_download&oID=workspace%3A%2F%2FSpacesStore%2Fef2863c6-57dc-472e-97cf-f24b7348c30c&cHash=2f09c6b0f28233a9ea7c11bde1793461](https://idele.fr/?eID=cmis_download&oID=workspace%3A%2F%2FSpacesStore%2Fef2863c6-57dc-472e-97cf-f24b7348c30c&cHash=2f09c6b0f28233a9ea7c11bde1793461)

CONSEIL RÉGIONAL DE L'ORDRE DES VÉTÉRINAIRES PAYS DE LA LOIRE, 2024. *Délivrance des médicaments vétérinaire : des cas particuliers à connaître - Lettre d'information*. 2024.

D<sup>2</sup>X EXPERTISE, 2023. La gestion des risques. [en ligne]. 2023. [Consulté le 15 juin 2024]. Disponible à l'adresse : <https://oned2x.com/expertises/refs-articles/article/item/1148-la-gestion-des-risques>

DANIELE, Martín R., DADÉ, Martín M., ÁLVAREZ, José D., REYNALDI, Francisco J., ERRECALDE, Jorge O. et RODRÍGUEZ-VIVAS, Roger I., 2021. Current status of resistance to ivermectin in *Rhipicephalus sanguineus sensu stricto* infesting dogs in three provinces in Argentina. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports* [en ligne]. 1 décembre 2021. Vol. 26, pp. 100624. [Consulté le 11 juin 2024]. DOI 10.1016/j.vprsr.2021.100624. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2021.100624>

DE SOUZA, Raphael B. et GUIMARÃES, José Roberto, 2022. Effects of Avermectins on the Environment Based on Its Toxicity to Plants and Soil Invertebrates—a Review. *Water, Air, & Soil Pollution* [en ligne]. 30 juin 2022. Vol. 233, n° 7, pp. 259. [Consulté le 11 avril 2024]. DOI 10.1007/s11270-022-05744-0. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1007/s11270-022-05744-0>

DELESTRE, Sheelah, 2024. Thème: Les Français et les animaux de compagnie. *Statista* [en ligne]. 2024. [Consulté le 25 juin 2024]. Disponible à l'adresse :

<https://fr.statista.com/themes/3183/les-francais-et-les-animaux-de-compagnie/>

DESCOURS-RENVIER, corinne, 2024. Enquête Vetsurvey 2023 : la FVE mesure les

récentes évolutions de la profession vétérinaire en Europe. *La Dépêche Vétérinaire*

[en ligne]. février 2024. N° 1695, pp. 8-12. [Consulté le 15 juin 2024]. Disponible à l'adresse :

[https://www.depecheveterinaire.com/enquete-vetsurvey-2023-la-fve-mesure-les-recentes-evolutions-de-la-profession-veterinaire-en-europe\\_67A050833869A667.html](https://www.depecheveterinaire.com/enquete-vetsurvey-2023-la-fve-mesure-les-recentes-evolutions-de-la-profession-veterinaire-en-europe_67A050833869A667.html)

DIEPENS, N. J., BELGERS, D., BUIJSE, L. et ROESSINK, I., 2023. Pet dogs transfer veterinary medicines to the environment. *Science of The Total Environment* [en ligne]. 1 février 2023. Vol. 858, pp. 159550. [Consulté le 14 juin 2024].

DOI 10.1016/j.scitotenv.2022.159550. Disponible à l'adresse :

<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.159550>

DRYDEN, M, PAYNE, P et SMITH, V, 2007. Efficacy of selamectin and fipronil-(S)-methoprene spot-on formulations applied to cats against adult cat fleas (*Ctenocephalides felis*), flea eggs, and adult flea emergence. *Veterinary therapeutics : research in applied veterinary medicine* [en ligne]. 2007. Vol. 8, n° 4, pp. 255-62. [Consulté le 11 avril 2024]. Disponible à l'adresse :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18183544/>

DUCE, I. R. et SCOTT, R. H., 1985. Actions of dihydroavermectin B1a on insect muscle. *British Journal of Pharmacology* [en ligne]. juin 1985. Vol. 85, n° 2, pp. 395-401.

[Consulté le 26 juin 2024]. Disponible à l'adresse :

<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1985.tb08874.x>

DUPUY, J., CHARTIER, C., SUTRA, J. F. et ALVINERIE, M., 2001. Eprinomectin in dairy goats: dose influence on plasma levels and excretion in milk. *Parasitology Research* [en ligne]. 1 mars 2001. Vol. 87, n° 4, pp. 294-298. [Consulté le 26 juin 2024].

DOI 10.1007/PL00008581. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1007/PL00008581>

EICHBERG, Carsten, WOHDE, Manuel, MÜLLER, Kerstin, RAUSCH, Anja, SCHERRMANN, Christina, SCHEUREN, Theresa, DÜRING, Rolf-Alexander et DONATH, Tobias W., 2016. The Anthelmintic Ingredient Moxidectin Negatively Affects Seed Germination of Three Temperate Grassland Species. *PLOS ONE* [en ligne]. 15 novembre 2016. Vol. 11, n° 11, pp. e0166366. [Consulté le 13 juin 2024].

DOI 10.1371/journal.pone.0166366. Disponible à l'adresse :

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166366>

EMA, European Medicines Agency - VICH, 2004. GUIDELINE ON ENVIRONMENTAL IMPACT ASSESSMENT FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS PHASE II - VICH GL 38 (ECOTOXICITY PHASE II). [en ligne]. octobre 2004. [Consulté le 8 septembre 2023]. Disponible à l'adresse :

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl38-environmental-impact-assessments-veterinary-medicinal-products-vmpps-phase-ii\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl38-environmental-impact-assessments-veterinary-medicinal-products-vmpps-phase-ii_en.pdf)

EMA, European Medicines Agency, 2023. *Reflection paper on the environmental risk assessment of ectoparasitocidal veterinary medicinal products used in cats and dogs* - EMA/CVMP/ERA/31905/2021 [en ligne]. 20 novembre 2023. [Consulté le 26 février 2024].

Disponible à l'adresse :

[reflection-paper-environmental-risk-assessment-ectoparasitocidal-veterinary-medicinal-products-used-cats-and-dogs\\_en\(4\).pdf](#)

EMA, European Medicines Agency CVMP, 2000. GUIDELINE ON ENVIRONMENTAL IMPACT ASSESSMENT (EIAS) FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS - PHASE I - VICH GL6 (ECOTOXICITY PHASE I). [en ligne]. 2000. [Consulté le 7 septembre 2023].

Disponible à l'adresse :

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl6-environmental-impact-assessment-eias-veterinary-medicinal-products-phase-i-step-7\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl6-environmental-impact-assessment-eias-veterinary-medicinal-products-phase-i-step-7_en.pdf)

EMA, European Medicines Agency CVMP, 2016. *Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38* - EMA/CVMP/ERA/418282/2005 [en ligne]. 24 juin 2016.

[Consulté le 8 septembre 2023]. Disponible à l'adresse :

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-impact-assessment-veterinary-medicinal-products-support-vich-guidelines-gl6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-impact-assessment-veterinary-medicinal-products-support-vich-guidelines-gl6_en.pdf)

EMA, European Medicines Agency CVMP, 2023. *Reflection paper on resistance in ectoparasites - Scientific guideline* | European Medicines Agency - EMA/CVMP/EWP/310225/2014 [en ligne]. 27 janvier 2023. [Consulté le 12 juin 2024].

Disponible à l'adresse :

<https://www.ema.europa.eu/en/reflection-paper-resistance-ectoparasites-scientific-guideline>

ESCCAP, European Scientific Counsel Companion Animal Parasites., 2018. *Guidelines for the Control of ectoparasites in dogs and cats*. [en ligne]. 2018. [Consulté le 24 mai 2024].

Disponible à l'adresse : <https://www.esccap.org/modular-guidelines/mg3/>

EUROPEAN CHEMICALS AGENCY, 2008. *Guidance on information requirements and chemical safety assessment - Chapter R.6: QSARs and grouping of chemicals* [en ligne]. 2008. [Consulté le 30 octobre 2023]. Disponible à l'adresse :

[https://echa.europa.eu/documents/10162/17224/information\\_requirements\\_r6\\_en.pdf/77f49f81-b76d-40ab-8513-4f3a533b6ac9?t=1322587577272](https://echa.europa.eu/documents/10162/17224/information_requirements_r6_en.pdf/77f49f81-b76d-40ab-8513-4f3a533b6ac9?t=1322587577272)

EUROPEAN COMMISSION, 2006. *Notice to applicants veterinary medicinal products volume 6C Summary of the Product Characteristics* [en ligne].

[Consulté le 8 septembre 2023]. Disponible à l'adresse :

[https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/spcpharmaceuticals\\_10-07-2006\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/spcpharmaceuticals_10-07-2006_en_0.pdf)

FOUCART, stephane, 2023. Biodiversité : les populations d'insectes s'effondrent en Europe. *Le Monde.fr* [en ligne]. 10 février 2023. [Consulté le 12 juin 2024]. Disponible à l'adresse :

[https://www.lemonde.fr/planete/article/2023/02/10/en-europe-l-effondrement-des-populations-d-insectes-est-vertigineux\\_6161277\\_3244.html](https://www.lemonde.fr/planete/article/2023/02/10/en-europe-l-effondrement-des-populations-d-insectes-est-vertigineux_6161277_3244.html)

GARRIC, Jeanne, VOLLAT, Bernard, DUIS, Karen, PÉRY, Alexandre, JUNKER, Thomas, RAMIL, Maria, FINK, Guido et TERNES, Thomas A., 2007. Effects of the parasiticide ivermectin on the cladoceran *Daphnia magna* and the green alga *Pseudokirchneriella subcapitata*. *Chemosphere* [en ligne]. 1 octobre 2007. Vol. 69, n° 6, pp. 903-910. [Consulté le 26 juin 2024]. DOI 10.1016/j.chemosphere.2007.05.070. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653507007266>

GUAN, Tianyu, FENG, Jianbin, ZHU, Qianqian, WANG, Long, XIE, Peng, WANG, Hui et LI, Jiale, 2023. Effects of abamectin on nonspecific immunity, antioxidation, and apoptosis in red swamp crayfish (*Procambarus clarkii*). *Fish & Shellfish Immunology* [en ligne]. 1 novembre 2023. Vol. 142, pp. 109137. [Consulté le 11 avril 2024]. DOI 10.1016/j.fsi.2023.109137. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2023.109137>

GUNDU, Duzali, 2022. *Les gales chez le chien et le chat et les risques de zoonoses chez l'humain* [en ligne]. other. Université de Lorraine. [Consulté le 15 juin 2024]. Disponible à l'adresse : <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042652v1>

HALLEY, Bruce A., NESSEL, RJ et LU, AY, 1989. Environmental Aspects of Ivermectin Usage in Livestock: General Considerations. In : [en ligne]. pp. 162-172. Ivermectin and Abamectin. Springer, New York, NY. [Consulté le 26 juin 2024]. Disponible à l'adresse : [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4612-3626-9\\_11](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4612-3626-9_11)

HALLEY, Bruce A., VANDENHEUVEL, William J. A. et WISLOCKI, Peter G., 1993. Environmental effects of the usage of avermectins in livestock. *Veterinary Parasitology* [en ligne]. 1 juin 1993. Vol. 48, n° 1, pp. 109-125. [Consulté le 11 avril 2024]. DOI 10.1016/0304-4017(93)90149-H. Disponible à l'adresse : [https://doi.org/10.1016/0304-4017\(93\)90149-H](https://doi.org/10.1016/0304-4017(93)90149-H)

HONG, Yuhang, HUANG, Yi, YANG, Xiaozhen, ZHANG, Jilei, LI, Lanshi, HUANG, Qiang et HUANG, Zhiqiu, 2020. Abamectin at environmentally-realistic concentrations cause oxidative stress and genotoxic damage in juvenile fish *Schizothorax prenanti*. *Aquatic Toxicology* [en ligne]. 1 août 2020. Vol. 225, pp. 105528. [Consulté le 11 avril 2024]. DOI 10.1016/j.aquatox.2020.105528. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2020.105528>

HOVDA, Lynn R et HOOSER, Stephen B, 2002. Toxicology of newer pesticides for use in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* [en ligne]. 1 mars 2002. Vol. 32, n° 2, pp. 455-467. [Consulté le 26 juin 2024]. DOI 10.1016/S0195-5616(01)00013-4. Disponible à l'adresse : [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(01\)00013-4](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(01)00013-4)

HUNTER, James S., DUMONT, Pascal, CHESTER, Theodore S., YOUNG, David R., FOURIE, Josephus J. et LARSEN, Diane L., 2014. Evaluation of the curative and preventive efficacy of a single oral administration of afoxolaner against cat flea *Ctenocephalides felis* infestations on dogs. *Veterinary Parasitology* [en ligne]. 2 avril 2014. Vol. 201, n° 3, pp. 207-211. [Consulté le 11 avril 2024]. DOI 10.1016/j.vetpar.2014.02.024. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.02.024>

IGLESIAS, A., MITTON, G., SZAWARSKI, N., COOLEY, H., RAMOS, F., MEROI ARCERITO, F., BRASESCO, C., RAMIREZ, C., GENDE, L., EGUARAS, M., FANOVICH, A. et MAGGI, M., 2020. Essential oils from *Humulus lupulus* as novel control agents against *Varroa destructor*. *Industrial Crops and Products* [en ligne]. 15 décembre 2020. Vol. 158, pp. 113043. [Consulté le 15 juin 2024]. DOI 10.1016/j.indcrop.2020.113043. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.113043>

IGOHO-MORADEL, Michaella, 2022a. Antiparasitaires pour animaux de compagnie : les conseils de l'ANMV pour une utilisation sans risque. *Le Point Vétérinaire.fr* [en ligne]. 23 juin 2022. [Consulté le 15 juin 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.lepointveterinaire.fr/actualites/actualites-professionnelles/antiparasitaires-pour-animaux-de-compagnie-les-conseils-de-l-anmv-pour-une-utilisation-sans-risque.html>

IGOHO-MORADEL, Michaella, 2022b. Médicaments vétérinaires : le marché européen en progression de +8% en 2021. *Le Point Vétérinaire.fr* [en ligne]. 7 avril 2022. [Consulté le 9 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.lepointveterinaire.fr/actualites/actualites-professionnelles/medicaments-veterinaires-le-marche-europeen-en-progression-de-8percent-en-2021.html>

IMBS-VIALLET, Anne-Marie, 2008. Médicaments vétérinaires et sécurité de l'environnement. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France* [en ligne]. 2008. Vol. 161, n° 1, pp. 23-30. [Consulté le 14 septembre 2023]. DOI 10.4267/2042/47920. Disponible à l'adresse : [https://www.persee.fr/doc/bavf\\_0001-4192\\_2008\\_num\\_161\\_1\\_9065](https://www.persee.fr/doc/bavf_0001-4192_2008_num_161_1_9065)

JEANNEY, Michael, 2023. Marché des produits de santé animale : une année 2022 en recul, un premier semestre 2023 plus encourageant. *La Dépêche Vétérinaire* [en ligne]. 25 octobre 2023. [Consulté le 15 juin 2024]. Disponible à l'adresse : [https://www.depecheveterinaire.com/marche-des-produits-de-sante-animale-une-annee-2022-en-recul-un-premier-semester-2023-plus-encourageant\\_679A4E863A6BA869.html](https://www.depecheveterinaire.com/marche-des-produits-de-sante-animale-une-annee-2022-en-recul-un-premier-semester-2023-plus-encourageant_679A4E863A6BA869.html)

JENSEN, John et SCOTT-FORDSMAND, Janeck J., 2012. Ecotoxicity of the veterinary pharmaceutical ivermectin tested in a soil multi-species (SMS) system. *Environmental Pollution* [en ligne]. 1 décembre 2012. Vol. 171, pp. 133-139. [Consulté le 11 avril 2024]. DOI 10.1016/j.envpol.2012.07.014. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2012.07.014>

JIA, Zhong-Qiang, LIU, Di, SHENG, Cheng-Wang, CASIDA, John E., WANG, Chen, SONG, Ping-Ping, CHEN, Yu-Ming, HAN, Zhao-Jun et ZHAO, Chun-Qing, 2018. Acute toxicity, bioconcentration, elimination and antioxidant effects of fluralaner in zebrafish, *Danio rerio*. *Environmental Pollution* [en ligne]. 1 janvier 2018. Vol. 232, pp. 183-190. [Consulté le 15 septembre 2023]. DOI 10.1016/j.envpol.2017.09.032. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.09.032>

JOUSSEAUME, Paul, 2019. *Présence de résidus humains dans les eaux en France*. [en ligne]. Docteur en Pharmacie. Bordeaux. [Consulté le 6 mai 2024]. Disponible à l'adresse : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02417955>

KÖVECSES, J et MARCOGLIESE, D.J, 2002. Avermectins - potential environmental risks and impacts on freshwater ecosystems in Quebec. *Government of Canada Publications* [en ligne]. 1 juillet 2002. [Consulté le 15 juin 2024]. Disponible à l'adresse : <https://publications.gc.ca/site/eng/274438/publication.html>

LAFFORT, Catherine, 2013. Différence de neurotoxicité parmi les lactones macrocycliques - Le Point Vétérinaire expert canin. *Le Point Vétérinaire.fr* [en ligne]. 1 septembre 2013. N° 338. [Consulté le 13 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/le-point-veterinaire/article-canin/n-338/differenc-e-de-neurotoxicite-parmi-les-lactones-macrocycliques.html>

LAFON, Maud, 2018. Rétrospective 2023 : un rattrapage post-Covid. *La Dépêche Vétérinaire* [en ligne]. 10 avril 2018. N° 1693. [Consulté le 26 juin 2024]. Disponible à l'adresse : [https://www.depecheveterinaire.com/retrospective-2023-un-rattrapage-post-covid\\_679E50823768A566.html](https://www.depecheveterinaire.com/retrospective-2023-un-rattrapage-post-covid_679E50823768A566.html)

LAVAN, Robert, ARMSTRONG, Rob, TUNCELI, Kaan et NORMILE, Dorothy, 2018. Dog owner flea/tick medication purchases in the USA. *Parasites & Vectors* [en ligne]. 6 novembre 2018. Vol. 11, n° 1, pp. 581. [Consulté le 15 juin 2024]. DOI 10.1186/s13071-018-3142-8. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1186/s13071-018-3142-8>

LECOMTE, Vivien, 2021. Évaluer les effets des polluants chimiques sur les êtres vivants et les écosystèmes : les grands principes. *Ecotoxicologie.fr* [en ligne]. 6 septembre 2021. [Consulté le 26 juin 2024]. Disponible à l'adresse : <https://ecotoxicologie.fr/evaluer-effets-polluants>

LECOMTE, Vivien, 2022. Les bioessais de laboratoire : évaluer la toxicité des polluants en conditions contrôlées. *Ecotoxicologie.fr* [en ligne]. 6 janvier 2022. [Consulté le 15 juin 2024]. Disponible à l'adresse : <https://ecotoxicologie.fr/evaluer-en-laboratoire>

LESIEUR, Floriane, Marilyne, 2017. *Monographie sur les isoxazolines: une nouvelle famille de molécules à activité antiparasitaire externe utilisées chez les carnivores domestiques*. [en ligne]. Thèse de doctorat vétérinaire. ENVA : Faculté de médecine Créteil. [Consulté le 25 juin 2024]. Disponible à l'adresse : <https://theses.vet-alfort.fr/index.php>  
LESPINE, Anne, 2020. *Antiparasitaires : homme et animal, même combat !* [en ligne]. 2020. [Consulté le 29 mai 2024]. Disponible à l'adresse : <https://hal.inrae.fr/hal-02952479/document>

LI, Guilin, ZHAO, Hang, GUO, Dezheng, LIU, Zhenguo, WANG, Hongfang, SUN, Qinghua, LIU, Qingxin, XU, Baohua et GUO, Xingqi, 2022. Distinct molecular impact patterns of abamectin on *Apis mellifera ligustica* and *Apis cerana cerana*. *Ecotoxicology and Environmental Safety* [en ligne]. 1 mars 2022. Vol. 232, pp. 113242. [Consulté le 11 avril 2024]. DOI 10.1016/j.ecoenv.2022.113242. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113242>

LIANG, Xiaoyu, LI, Yufei, ZHENG, Zhao, TIAN, Fang, DU, Yannan, YANG, Ye, WANG, Meng et ZHANG, Yu, 2023. Effects of mixed application of avermectin, imidacloprid and carbendazim on soil degradation and toxicity toward earthworms. *Scientific Reports* [en ligne]. 29 août 2023. Vol. 13, n° 1, pp. 14115. [Consulté le 13 juin 2024]. DOI 10.1038/s41598-023-41206-1. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41206-1>

LIEBIG, Markus, FERNANDEZ, Álvaro Alonso, BLÜBAUM-GRONAU, Elke, BOXALL, Alistair, BRINKE, Marvin, CARBONELL, Gregoria, EGELER, Philipp, FENNER, Kathrin, FERNANDEZ, Carlos, FINK, Guido, GARRIC, Jeanne, HALLING-SØRENSEN, Bent, KNACKER, Thomas, KROGH, Kristine A, KÜSTER, Anette, LÖFFLER, Dirk, COTS, Miguel Ángel Porcel, POPE, Louise, PRASSE, Carsten, RÖMBKE, Jörg, RÖNNEFAHRT, Ines, SCHNEIDER, Manuel K., SCHWEITZER, Natascha, TARAZONA, José V, TERNES, Thomas A, TRAUNSPURGER, Walter, WEHRHAN, Anne et DUIS, Karen, 2010. Environmental risk assessment of ivermectin: A case study. *Integrated Environmental Assessment and Management* [en ligne]. 2010. Vol. 6, n° S1, pp. 567-587. [Consulté le 4 novembre 2023]. DOI 10.1002/ieam.96. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1002/ieam.96>

LITSKAS, V. D., KARAMANLIS, X. N., BATZIAS, G. C. et TSIOURIS, S. E., 2013. Are the parasiticidal avermectins resistant to dissipation in the environment? The case of eprinomectin. *Environment International* [en ligne]. 1 octobre 2013. Vol. 60, pp. 48-55. [Consulté le 14 juin 2024]. DOI 10.1016/j.envint.2013.07.017. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.07.017>

LITTLE, Christopher JL et BOXALL, Alistair, 2020. Environmental pollution from pet parasiticides. *The Veterinary Record* [en ligne]. 25 janvier 2020. pp. 97. [Consulté le 26 juin 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.proquest.com/openview/aeebc05884be4a21f833823087879cc5/1?pq-origsite=scholar&cbl=2041027>

LIU, Pengfei, XU, Yanjun, LI, Jianqiang, LIU, Junli, CAO, Yongsong et LIU, Xili, 2012. Photodegradation of the isoxazolidine fungicide SYP-Z048 in aqueous solution: kinetics and photoproducts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* [en ligne]. 28 novembre 2012. Vol. 60, n° 47, pp. 11657-11663. [Consulté le 4 janvier 2024]. DOI 10.1021/jf3034607. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1021/jf3034607>

LUMARET, Jean-Pierre, ERROUSSI, Faiek, FLOATE, Kevin, RÖMBKE, Jörg et WARDHAUGH, Keith, 2012. A review on the toxicity and non-target effects of macrocyclic lactones in terrestrial and aquatic environments. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. mai 2012. Vol. 13, n° 6, pp. 1004-1060. DOI 10.2174/138920112800399257.

MAISONNEUVE, Hubert et FOURNIER, Jean Pascal, 2012. Construire une enquête et un questionnaire. *erespect - Revue des Etudiants en soins primaires et Chercheurs toulousains* [en ligne]. 7 novembre 2012. Vol. 1, n° 2, pp. 15-21. [Consulté le 9 septembre 2023]. DOI 10.1038/sj.emboj.7600660. Disponible à l'adresse : <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:8880>



MIGLIANICO, Marie, ELDERING, Maarten, SLATER, Hannah, FERGUSON, Neil, AMBROSE, Pauline, LEES, Rosemary S., KOOLEN, Karin M. J., PRUZINOVA, Katerina, JANCAROVA, Magdalena, VOLF, Petr, KOENRAADT, Constantianus J. M., DUERR, Hans-Peter, TREVITT, Graham, YANG, Baiyuan, CHATTERJEE, Arnab K., WISLER, John, STURM, Angelika, BOUSEMA, Teun, SAUERWEIN, Robert W., SCHULTZ, Peter G., TREMBLAY, Matthew S. et DECHERING, Koen J., 2018. Repurposing isoxazoline veterinary drugs for control of vector-borne human diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [en ligne]. 17 juillet 2018. Vol. 115, n° 29, pp. E6920-E6926. [Consulté le 15 juin 2024]. DOI 10.1073/pnas.1801338115. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1073/pnas.1801338115>

MINISTÈRE DE LA TRANSITION ÉCOLOGIQUE ET DE LA COHÉSION DES TERRITOIRES, 2018. La réglementation REACH. *Ministère de la Transition Écologique et de la Cohésion des Territoires* [en ligne]. 4 juin 2018. [Consulté le 15 juin 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.ecologie.gouv.fr/reglementation-reach>

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE LA SOUVERAINETÉ ALIMENTAIRE, 2023. Le plan Écoantibio 3 (2023-2028). *Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire* [en ligne]. 18 novembre 2023. [Consulté le 15 juin 2024]. Disponible à l'adresse : <https://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecoantibio-3-2023-2028>

MODÈLES DE BUSINESS PLAN, 2024. Les chiffres à connaître sur les vétérinaires (2023). *Modelesdebusinessplan.com* [en ligne]. 2024. [Consulté le 13 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://modelesdebusinessplan.com/fr-fr/blogs/infos/chiffres-veterinaires-2023>

NANA-DJEUNGA, Hugues, BOURGUINAT, Catherine, PION, Sébastien D. S., KAMGNO, Joseph, GARDON, Jacques, NJIOKOU, Flobert, BOUSSINESQ, Michel et PRICHARD, Roger K., 2012. Single nucleotide polymorphisms in  $\beta$ -tubulin selected in *Onchocerca volvulus* following repeated ivermectin treatment: Possible indication of resistance selection. *Molecular and Biochemical Parasitology* [en ligne]. 1 septembre 2012. Vol. 185, n° 1, pp. 10-18. [Consulté le 14 juin 2024]. DOI 10.1016/j.molbiopara.2012.05.005. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2012.05.005>

NORRIS, Rachel H., BAKER, Oshneil S., BURGESS, Edwin R., TARONE, Aaron, GERRY, Alec, TROUT FRYXELL, Rebecca T., HINKLE, Nancy C., OLDS, Cassandra, BOXLER, David, WISE, Kenneth L., MACHTINGER, Erika T. et SCOTT, Jeffrey G., 2023. Selection for, and characterization of, fluralaner resistance in the house fly, *Musca domestica*. *Pesticide Biochemistry and Physiology* [en ligne]. avril 2023. Vol. 191, pp. 105355. DOI 10.1016/j.pestbp.2023.105355. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2023.105355>

ONISEP, office national d'information sur les enseignements et les professions, 1997. *auxiliaire spécialisé vétérinaire - auxiliaire spécialisée vétérinaire*. [www.onisep.fr](http://www.onisep.fr) [en ligne]. 1997. [Consulté le 9 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.onisep.fr/ressources/Univers-Metier/Metiers/auxiliaire-specialise-specialisee-vet-erinaire>

ORDRE NATIONAL DES VÉTÉRINAIRES, 2023. *Rapport annuel d'activité 2022* [en ligne]. [Consulté le 7 mars 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.veterinaire.fr/system/files/files/2023-06/4269-ODV-RAPPORT-ACTIVITE-2022.pdf>

PEREIRA, Melissa Carolina, ANHOLETO, Luis Adriano, KASA, Giovanna Gennari, CASTRO, Karina Neoob de Carvalho, CANUTO, Kirley Marques, SOUZA, Ana Sheila de Queiroz et CAMARGO-MATHIAS, Maria Izabel, 2023. Efficacy of essential oils of *Egletes viscosa* and *Lippia schaueriana* on the reproductive biology of *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato engorged females. *Experimental Parasitology* [en ligne]. 1 janvier 2023. Vol. 244, pp. 108423. [Consulté le 15 juin 2024]. DOI 10.1016/j.exppara.2022.108423. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2022.108423>

PERKINS, Rosemary et GOULSON, Dave, 2023. To flea or not to flea: survey of UK companion animal ectoparasiticide usage and activities affecting pathways to the environment. *PeerJ* [en ligne]. 4 août 2023. Vol. 11, pp. e15561. [Consulté le 24 juin 2024]. DOI 10.7717/peerj.15561. Disponible à l'adresse : <https://peerj.com/articles/15561>

PERY, Alexandre R R, 2009. ineris-01869239 : *La modélisation en écotoxicologie- Rapport Scientifique INERIS* [en ligne]. [Consulté le 30 octobre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://ineris.hal.science/ineris-01869239/file/2009-438.pdf>

PRASSE, Carsten, LÖFFLER, Dirk et TERNES, Thomas A., 2009. Environmental fate of the anthelmintic ivermectin in an aerobic sediment/water system. *Chemosphere* [en ligne]. 1 novembre 2009. Vol. 77, n° 10, pp. 1321-1325. [Consulté le 4 novembre 2023]. DOI 10.1016/j.chemosphere.2009.09.045. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.09.045>

REID, D. J. et MACFARLANE, G. R., 2003. Potential biomarkers of crude oil exposure in the gastropod mollusc, *Austrocochlea porcata*: laboratory and manipulative field studies. *Environmental Pollution (Barking, Essex: 1987)* [en ligne]. 2003. Vol. 126, n° 2, pp. 147-155. [Consulté le 31 octobre 2023]. DOI 10.1016/S0269-7491(03)00209-4. Disponible à l'adresse : [https://doi.org/10.1016/S0269-7491\(03\)00209-4](https://doi.org/10.1016/S0269-7491(03)00209-4)

RÉPUBLIQUE FRANCAISE LÉGIFRANCE, 1976. Loi n° 76-629 du 10 juillet 1976 relative à la protection de la nature - Légifrance. [en ligne]. 10 juillet 1976. [Consulté le 15 juin 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000006068553>

RÉPUBLIQUE FRANCAISE LÉGIFRANCE, 2022. *Article L5143-2 - Code de la santé publique - Légifrance* [en ligne]. mars 2022. [Consulté le 12 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000045405249](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045405249)

RÉPUBLIQUE FRANCAISE VIE PUBLIQUE, 2021. Présidentielle : quelles règles pour les sondages d'opinion ? | vie-publique.fr. *Vie publique* [en ligne]. 4 novembre 2021. [Consulté le 15 juin 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.vie-publique.fr/eclairage/23927-presidentielle-queelles-regles-pour-les-sondages-dopinion>

ROMERO, Camilo, CÁRDENAS, Rafael, MIRANDA, Laura, WAISBURD, Galia et M CORDERO, Alberto, 2021. Evaluation of The Toxic Effect of Sarolaner on Earthworms (*Eisenia foetida*): A Pilot Study. *Research Journal for Veterinary Practitioners*. 1 juin 2021. Vol. 9. DOI 10.17582/journal.rjvp/2021/9.2.12.17.

RUST, Michael K., 2016. Insecticide Resistance in Fleas. *Insects* [en ligne]. 17 mars 2016. Vol. 7, n° 1, pp. 10. [Consulté le 11 juin 2024]. DOI 10.3390/insects7010010. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.3390/insects7010010>

SADARIA, Akash M, SUTTON, R, MORAN, K.D, TEERLINK, J, VANFLEET BROWN, J et HALDEN, R.U, 2016. Passage of fiproles and imidacloprid from urban pest control uses through wastewater treatment plants in northern California, USA - Sadaria -. *Environmental Toxicology and Chemistry* [en ligne]. 23 novembre 2016. [Consulté le 14 juin 2024]. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1002/etc.3673>

SCHUHMACHER, K, FRESNAY, E, BEGON, E, ROUGIER, S, LAURENTIE, S et DÉPARTEMENT PHARMACOVIGILANCE, ANSES-ANMV, 2016. *Étude rétrospective des effets indésirables graves des antiparasitaires externes chez le chien et le chat* [en ligne]. [Consulté le 13 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.anses.fr/fr/system/files/Article%20PVce%20APE%20-%20ANMV%202016-12-13%20version%20auteur%20final.pdf>

SCHWEITZER, Natascha, FINK, Guido, TERNES, Thomas A. et DUIS, Karen, 2010. Effects of ivermectin-spiked cattle dung on a water-sediment system with the aquatic invertebrates *Daphnia magna* and *Chironomus riparius*. *Aquatic Toxicology* [en ligne]. 10 mai 2010. Vol. 97, n° 4, pp. 304-313. [Consulté le 11 avril 2024]. DOI 10.1016/j.aquatox.2009.12.017. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2009.12.017>

SELZER, Paul M. et EPE, Christian, 2021. Antiparasitics in Animal Health: Quo Vadis? *Trends in Parasitology* [en ligne]. 1 janvier 2021. Vol. 37, n° 1, pp. 77-89. [Consulté le 12 juin 2024]. DOI 10.1016/j.pt.2020.09.004. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.pt.2020.09.004>

SWISSMEDIC, © Copyright, 2020. Antiparasitics for external use in dogs and cats as a possible risk to tits and other wild birds. [en ligne]. 2020. [Consulté le 9 avril 2024]. Disponible à l'adresse : [https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/news/mitteilungen/antiparasitika\\_aeusserliche\\_anwendung.html](https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/news/mitteilungen/antiparasitika_aeusserliche_anwendung.html)

UNION EUROPÉENNE, 2000. *Directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau* [en ligne]. 23 octobre 2000. [Consulté le 16 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <http://data.europa.eu/eli/dir/2000/60/oj/fra>

UNION EUROPÉENNE, 2007. *Règlement (CE) n o 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques* [en ligne]. 2007. [Consulté le 25 juin 2024]. Disponible à l'adresse : <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1907/2014-04-10/fra>

UNION EUROPÉENNE, 2018. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE. *Journal officiel de l'Union européenne* [en ligne]. 11 décembre 2018. [Consulté le 12 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://eur-lex.europa.eu/FR/legal-content/summary/authorisation-import-and-manufacture-of-veterinary-medicines.html>

VAN DER HOOP, Julie, 2013. Bioamplification, Bioaccumulation and Bioconcentration Mercury Science and Policy at Massachusetts Institute of Technology. *Mercury Science and Policy at MIT* [en ligne]. 17 janvier 2013. [Consulté le 25 juin 2024]. Disponible à l'adresse : <https://mercurypolicy.scripts.mit.edu/blog/?p=499>

VASSEUR, Paule, MASFARAUD, Jean-François et BLAISE, Christian, 2021. Ecotoxicology, revisiting its pioneers. *Environmental Science and Pollution Research International* [en ligne]. janvier 2021. Vol. 28, n° 4, pp. 3852-3857. [Consulté le 15 juin 2024]. DOI 10.1007/s11356-020-11236-7. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1007/s11356-020-11236-7>

VATTA, Adriano F., YOUNG, David R., EVERETT, William R., KING, Vickie L., CHERNI, Judith A., VON REITZENSTEIN, Marcela, HOLZMER, Susan J., CHAPIN, Sara et RUGG, Douglas, 2019. Efficacy of a new topical formulation containing selamectin plus sarolaner against three common tick species infesting cats in the United States. *Veterinary Parasitology* [en ligne]. 1 juin 2019. Vol. 270, pp. S19-S25. [Consulté le 14 juin 2024]. DOI 10.1016/j.vetpar.2018.10.013. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.10.013>

VEGA GOMEZ, Maria Celeste, ROLÓN, Míriam, CORONEL, Cathia, PEREIRA CARNEIRO, Joara Nályda, LUCAS DOS SANTOS, Antonia Thassya, ALMEIDA-BEZERRA, José Weverton, ALMEIDA DE MENEZES, Saulo, EVERSON DA SILVA, Luiz, MELO COUTINHO, Henrique Douglas, DO AMARAL, Wanderlei, RIBEIRO-FILHO, Jaime et BEZERRA MORAIS-BRAGA, Maria Flaviana, 2021. Antiparasitic effect of essential oils obtained from two species of Piper L. native to the Atlantic forest. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology* [en ligne]. 1 mars 2021. Vol. 32, pp. 101958. [Consulté le 15 juin 2024]. DOI 10.1016/j.bcab.2021.101958. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2021.101958>

VICH, International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products, 2003. Qu'est-ce que le VICH ? [en ligne]. 2003. [Consulté le 7 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.vichsec.org/fr/about/what-is-vich.html>

VINCENT, Q, AUCLERC, A et LEYVAL, C, 2022. La biodiversité des sols. *Encyclopédie de l'environnement* [en ligne]. 24 janvier 2022. [Consulté le 25 juin 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.encyclopedie-environnement.org/sol/biodiversite-sols/>

VOISIN, Anne-Sophie, FASEL, Melanie, BEAUVAIS, Rébecca, KIENLE, Cornelia, FERRARI, Benoit et WERNER, Inge, 2023. Biomarqueurs moléculaires, application pour la surveillance de la qualité de l'eau avec la truite de rivière. *Aqua and Gas* [en ligne]. 2023. N° 4, pp. 42-48. [Consulté le 30 octobre 2023]. Disponible à l'adresse : [https://www.aquaetgas.ch/fr/eau/cours-d-eau/20230328\\_biomarqueurs-mol%C3%A9culaires/](https://www.aquaetgas.ch/fr/eau/cours-d-eau/20230328_biomarqueurs-mol%C3%A9culaires/)

WALTHER, Feli M., PAUL, Allan J., ALLAN, Mark J., ROEPKE, Rainer K. A. et NUERNBERGER, Martin C., 2014. Safety of fluralaner, a novel systemic antiparasitic drug, in MDR1(-/-) Collies after oral administration. *Parasites & Vectors* [en ligne]. 6 mars 2014. Vol. 7, pp. 86. [Consulté le 5 mai 2024]. DOI 10.1186/1756-3305-7-86. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-86>

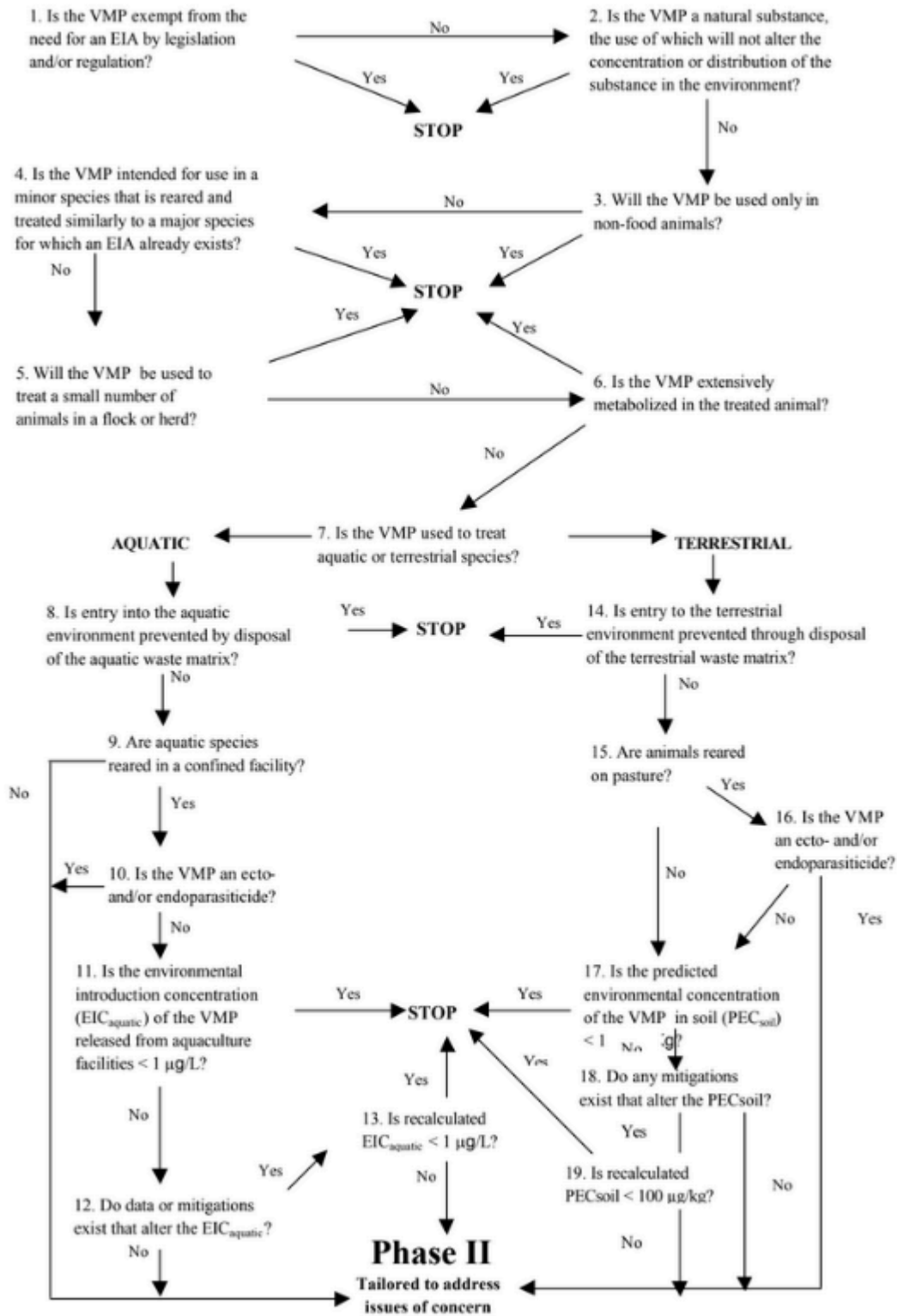
WELLS, Clodagh et COLLINS, C. M. Tilly, 2022. A rapid evidence assessment of the potential risk to the environment presented by active ingredients in the UK's most commonly sold companion animal parasiticides. *Environmental Science and Pollution Research* [en ligne]. 2022. Vol. 29, n° 30. [Consulté le 15 septembre 2023]. DOI 10.1007/s11356-022-20204-2. Disponible à l'adresse : <https://link.springer.com/epdf/10.1007/s11356-022-20204-2>

ZANETTI, Ronald, SANCHES, Jessica J., WENZEL, Andrea V. A., HADDI, Khalid, FERREIRA, Henrique et SANTOS, Leandro V., 2024. Isocycloseram: A new active ingredient for leaf-cutting ants control. *PloS One* [en ligne]. 2024. Vol. 19, n° 5, pp. e0300187. [Consulté le 14 juin 2024]. DOI 10.1371/journal.pone.0300187. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0300187>
















ZHOU, Xueying, HOHMAN, Alexandra E. et HSU, Walter H., 2022. Current review of isoxazoline ectoparasiticides used in veterinary medicine. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* [en ligne]. janvier 2022. Vol. 45, n° 1, pp. 1-15. [Consulté le 5 mai 2024]. DOI 10.1111/jvp.12959. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1111/jvp.12959>

# ANNEXES

## ANNEXE 1: Arbre décisionnel procédure d'obtention AMM (EMA 2016)



**ANNEXE 2 : Tableau des spécialités présentes sur le marché français contenant au moins une avermectine ou isoxazoline (ANSES Index des RCP- (ANSES 2024))**

NOM DÉPOSÉ	SUBSTANCES PHARMACOLOGIQUEMENT ACTIVES et ectoparasites cibles	ESPÈCES	ACTION	FORME GALÉNIQUE
<b>STRONGHOLD</b>	Sélamectine	Chien - Chat	endectocide	
<b>STRONGHOLD PLUS</b>	Sarolaner, Sélamectine	Chat	endectocide	
<b>NEXGARD</b>	Afoxolaner	Chien	ectoparasiticide	
<b>NEXGARD SPECTRA</b>	Milbémycine oxime, Afoxolaner	Chien	endectocide	
<b>NEXGARD COMBO</b>	Esafoxolaner, Eprinomectine, Praziquantel	Chat	endectocide	
<b>BRAVECTO</b>	Fluralaner	Chien - Chat	ectoparasiticide	
<b>BRAVECTO PLUS</b>	Fluralaner, Moxidectine	Chat	endectocide	
<b>BROADLINE</b>	Fipronil, Eprinomectine, (S)méthoprène, Praziquantel	Chat	endectocide	
<b>CREDELIO</b>	Lotilaner	Chien - Chat	ectoparasiticide	
<b>CREDELIO PLUS</b>	Milbémycine oxime + Lotilaner	Chien	endectocide	
<b>SIMPARICA</b>	Sarolaner	Chien	ectoparasiticide	
<b>SIMPARICA TRIO</b>	Moxidectine, Sarolaner, Pyrantel	Chien	endectocide	
<b>EVICTO</b>	Sélamectine	Chien -Chat	endectocide	
<b>SELAMES</b>	Sélamectine	Chien - Chat	endectocide	
<b>FRONTPRO</b>	Afoxolaner	Chien	ectoparasiticide	

**ANNEXE 3 : Espèces cibles des principales ivermectines ou avermectines des antiparasitaires externes des carnivores domestiques**

<b><u>Substances actives</u></b>	<b><u>Espèces cibles</u></b> <b>Ectoparasites / Endoparasites</b>
<b>Sélamectine</b>	<p>Gales (<i>Otodectes cynotis</i>, <i>Sarcoptes scabiei</i>)  Puces (<i>Ctenocephalides</i> spp.)  Poux (<i>Felicola subrostratus</i>, <i>Trichodectes canis</i>)  Parasitoses intestinales: <i>Toxocara canis</i>, <i>Toxocara cati</i>,  <i>Ancylostoma tubaeforme</i></p>
<b>Afoxolaner</b>	<p>Gales (<i>Otodectes cynotis</i>, <i>Sarcoptes scabiei</i>)  Puces (<i>Ctenocephalides</i> spp.)  Tiques (<i>Dermacentor reticulatus</i>, <i>Ixodes ricinus</i>,  <i>Rhipicephalus sanguineus</i>)</p>
<b>Fluralaner</b>	<p>Puces (<i>Ctenocephalides</i> spp.)  Tiques (<i>Rhipicephalus sanguineus</i>, <i>Ixodes ricinus</i>,  <i>Dermacentor reticulatus</i>, <i>Dermacentor variabilis</i>)</p>
<b>Sarolaner</b>	<p>Gales (<i>Sarcoptes scabiei</i>)  Puces (<i>Ctenocephalides</i> spp.)  Tiques (<i>Dermacentor reticulatus</i>, <i>Ixodes hexagonus</i>,  <i>Ixodes ricinus</i>, <i>Rhipicephalus sanguineus</i>)</p>
<b>Lotilaner</b>	<p>Démodicose (<i>Demodex canis</i>)  Puces (<i>Ctenocephalides</i> spp.)  Tiques (<i>Dermacentor reticulatus</i>, <i>Ixodes ricinus</i>, <i>Ixodes hexagonus</i>,  <i>Rhipicephalus sanguineus</i>)</p>



## ANNEXE 4 : Questionnaire destiné aux Auxiliaires Spécialisés Vétérinaires

### Ecotoxicité des antiparasitaires externes : enquête auprès des ASV

Bonjour à toutes et à tous, Je m'appelle Maëline, je suis en sixième et dernière année d'étude vétérinaire à Nantes. Dans le cadre de ma thèse, en vue de l'obtention de mon diplôme d'état de docteur vétérinaire, qui s'intéresse aux conséquences de certains **antiparasitaires externes des animaux de compagnie** sur la biodiversité, j'ai besoin de votre aide. **Vous êtes tous les jours confrontés à la vente d'antiparasitaires et c'est pourquoi votre avis m'intéresse !** Il suffit de répondre aux 11 questions en toute sincérité (environs 5 minutes) 🕒.

Les réponses sont anonymes, et je reviendrai vers vous dans quelques mois pour vous présenter les résultats. (quand j'aurais réussi à traduire vos réponses en données statistiques et ce n'est pas une mince affaire !!)

En attendant, merci pour le temps que vous accorderez à faire avancer la science et la réglementation des médicaments vétérinaires, afin de garantir la santé des hommes, des animaux et de la planète ♡ ♡ ♡ ♻️

\* Indique une question obligatoire

1- Quand avez-vous été formé au métier d'ASV?

*\*Une seule réponse possible.*

il y a moins de 5 ans (ou formation en cours actuellement)

entre 5 et 10 ans

entre 10 et 20 ans

plus de 20 ans

2- Dans quel type de structure travaillez-vous?

\* *Une seule réponse possible.*

Canine/Féline/NAC

Mixte à dominante rurale

Mixte à dominante canine

Mixte à dominante équine

3- Parmi la liste suivante, quel est l'antiparasitaire externe (anti puces, antitiques etc.) que vous délivrez le plus souvent chez le **Chien** ?

\* *Une seule réponse possible.*

ADTAB comprimé

BRAVECTO comprimé ou pipette

CHANHOLD pipette

CREDELIO/CREDELIO PLUS comprimé

EVICTO pipette

FRONTPRO comprimé

MIPET EASECTO comprimé

NEXGARD/ NEXGARD SPECTRA comprimé

SELAMES pipette

SELASPOT pipette

SELEHOLD pipette

SIMPARICA/SIMPARICA TRIO comprimé

STRONGHOLD pipette

4- Parmi la liste suivante, quel est l'antiparasitaire externe (anti puces, antitiques etc.) que vous délivrez le plus souvent chez le **CHAT** ?

\* *Une seule réponse possible.*

ADTAB comprimé  
BRAVECTO/ BRAVECTO PLUS pipette  
BROADLINE pipette  
CHANHOLD pipette  
CREDELIO comprimé  
EVICTO pipette  
FELISECTO PLUS pipette  
NEXGARD COMBO pipette  
SELAMES pipette  
SELASPOT pipette  
SELEHOLD pipette  
STRONGHOLD PLUS pipette  
STRONGHOLD pipette

5- Avez-vous une idée de ce que sous-entend "l'impact écologique des médicaments vétérinaires" ?




\* Une seule réponse possible.

Oui

Non

II Quelques explications...

*En effet, les molécules (=substances pharmacologiquement actives) présentes dans les médicaments vétérinaires se retrouvent dans l'environnement. C'est le cas par exemple dans les rivières lors de baignade d'un animal après avoir appliqué une pipette antipuce.*

Ces **molécules** se retrouvent dans l'**eau** et le **sol**, et peuvent avoir des **conséquences sur la diversité** et sur l'équilibre de la flore et de la faune sauvage   . C'est ce qu'on appelle l'**ECOTOXICITE**

**6-** Avez-vous le souvenir d'avoir eu des enseignements sur "l'impact des médicaments vétérinaires sur l'environnement" au cours de votre formation d'ASV (peu importe la modalité d'enseignement reçue) ?

*\* Une seule réponse possible.*

Oui

Non

**7-** Avez-vous déjà entendu cette formulation: "l'impact des médicaments vétérinaires sur l'environnement" dans le cadre de votre travail (via un vétérinaire, un collègue, un propriétaire, une publicité, un magazine vétérinaire..) ?

*\* Une seule réponse possible.*

Oui

Non

**8-** Vous sentez vous préoccupé par l'impact des médicaments vétérinaires antiparasitaires externes sur l'environnement ?

*\* Une seule réponse possible.*

Oui

Non

**9-** Avant de commencer ce questionnaire, pensiez vous que les antiparasitaires externes pouvaient présenter un risque pour l'environnement ?

*\* Une seule réponse possible.*

Oui

Non

**10 - 1:** Avez-vous l'habitude de faire des recommandations aux propriétaires concernant le risque environnemental lors de la vente d'antiparasitaires externes ?

*\* Une seule réponse possible.*

Oui

Non

**10 - 2** : Si vous avez répondu oui à la question précédente, avez vous en tête un exemple?

-

**11**- Pensez-vous que c'est dans votre fonction de faire des recommandations de prévention face aux propriétaires (en plus de celles du vétérinaire) ? *Exemples de recommandations : utiliser les antiparasitaires de façon raisonnée, éviter de brosser les animaux après l'application d'une pipette...*

*\* Une seule réponse possible.*

Oui

Non

FIN

*Encore une fois MERCI pour votre participation  
Vos réponses mettront en lumière les connaissances actuelles des ASV.  
Elles permettront aussi de faire avancer la réglementation concernant  
l'étude de l'écotoxicité des antiparasitaires.*

## **ANNEXE 5 : Codes utilisés sur le logiciel R concernant les tests statistiques réalisés**

*Ligne de code permettant:*

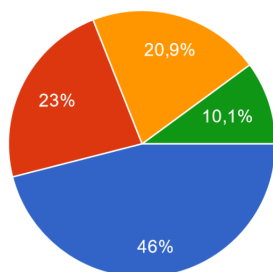
- *l'importation du tableau de données*
- *lancement du logiciel factoshiny afin de construire les graphiques d'ACM*
- *test d'indépendance du Khideux entre les différentes variables X correspondant aux diverses questions du questionnaire*
- *obtention des effectifs théoriques et observés pour chaque couple de variables testé.*

```
>library(Factoshiny)
>library(FactoMineR)
>decotoxbis<-read.csv2("C:/Users/maeli/Documents/ONIRIS/THESE/Statistiques/re
p281223BIS.csv", stringsAsFactors=FALSE)
>Factoshiny(decotoxbis)
>View(decotoxbis)
>chisq.test(decotoxbis$X,decotoxbis$X)
>test<-chisq.test(decotoxbis$X,decotoxbis$X)
>test$observed
>test$expected
```

## ANNEXE 6 : Résultats bruts du questionnaire

1- Quand avez-vous été formé au métier d'ASV ?

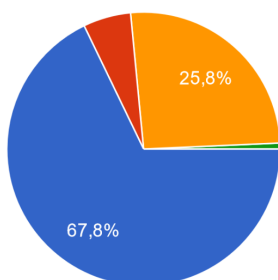
426 réponses



- il y a moins de 5 ans (ou formation en cours actuellement)
- entre 5 et 10 ans
- entre 10 et 20 ans
- plus de 20 ans

2- Dans quelle type de structure travaillez vous?

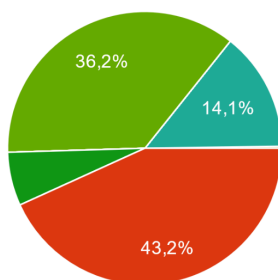
426 réponses



- Canine/Féline/NAC
- Mixte à dominante rurale
- Mixte à dominante canine
- Mixte à dominante équine

3- Parmi la liste suivante, quel est l'antiparasitaire externe (anti puces, anti tiques etc.) que vous délivrez le plus souvent chez le Chien ? 🐕

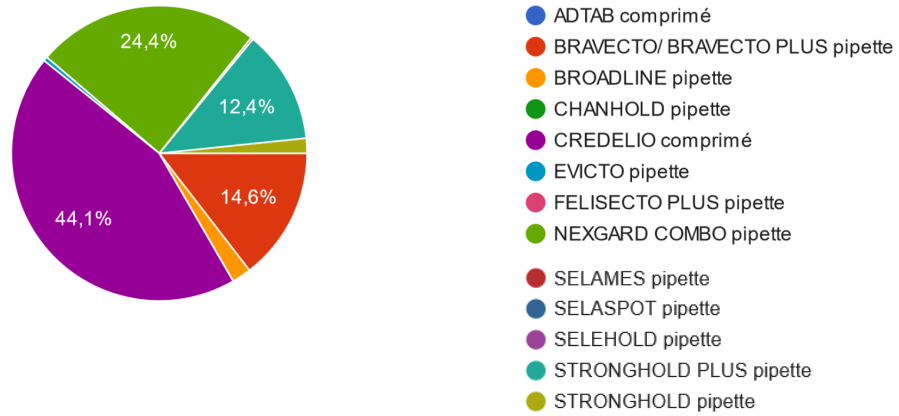
426 réponses



- ADTAB comprimé
- BRAVECTO comprimé ou pipette
- CHANHOLD pipette
- CREDELIO/CREDELIO PLUS compri...
- EVICTO pipette
- FRONTPRO comprimé
- MIPET EASECTO comprimé
- NEXGARD/ NEXGARD SPECTRA co...
- SELAMES pipette
- SELASPOT pipette
- SELEHOLD pipette
- SIMPARICA/SIMPARICA TRIO comprimé
- STRONGHOLD pipette

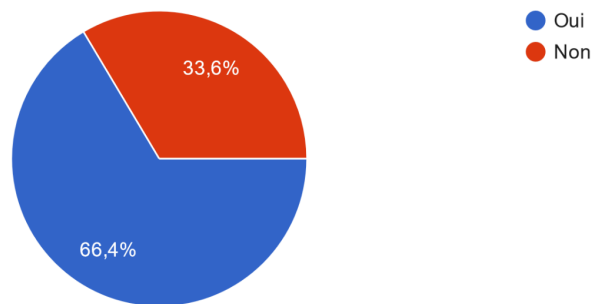
4-Parmi la liste suivante, quel est l'antiparasitaire externe (anti puces, anti tiques etc.) que vous délivrez le plus souvent chez le CHAT ? 🐱

426 réponses



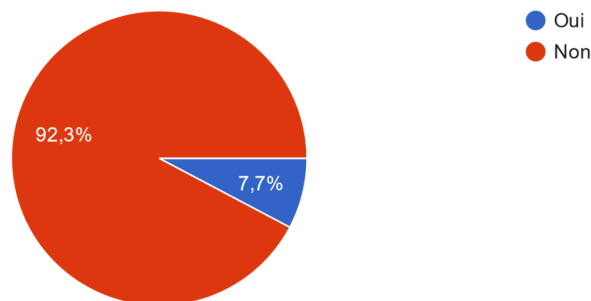
5- Avez-vous une idée de ce que sous-entend "l'impact écologique des médicaments vétérinaires" ?

426 réponses



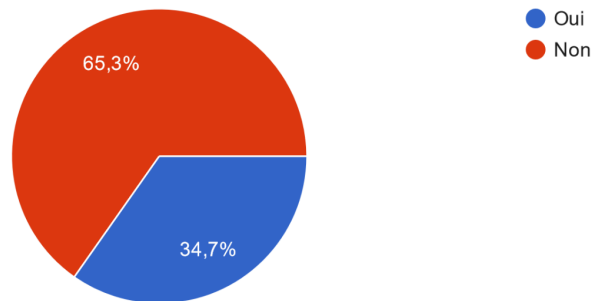
6- Avez-vous le souvenir d'avoir eu des enseignements sur " l'impact des médicaments vétérinaires sur l'environnement" au cours de votre formation d'... (peu importe la modalité d'enseignement reçue) ?

426 réponses

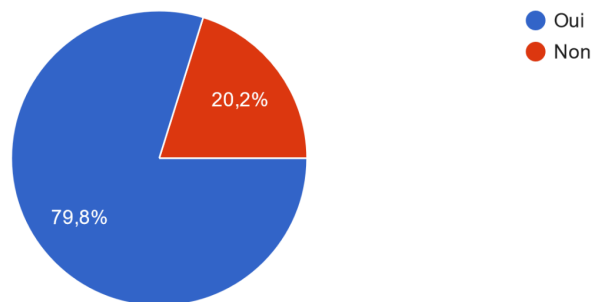




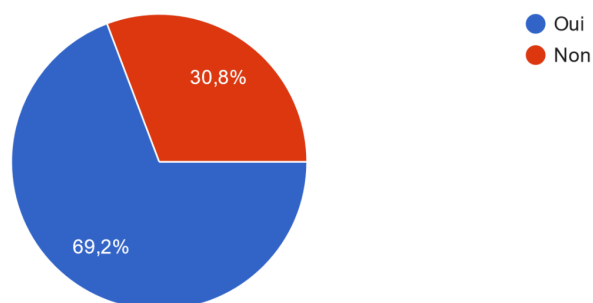
7- Avez-vous déjà entendu cette formulation: " l'impact des médicaments vétérinaires sur l'environnement" dans le cadre de votre travail (via ...prieétaire, une publicité, un magazine vétérinaire..) ?  
426 réponses



8- Vous sentez vous préoccupé par l'impact des médicaments vétérinaires antiparasitaires externes sur l'environnement ?  
426 réponses

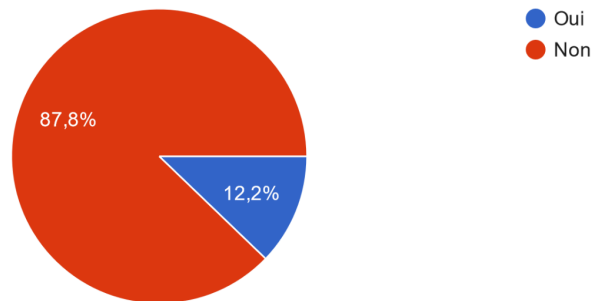


9- Avant de commencer ce questionnaire, pensiez vous que les antiparasitaires externes pouvaient présenter un risque pour l'environnement ?  
426 réponses



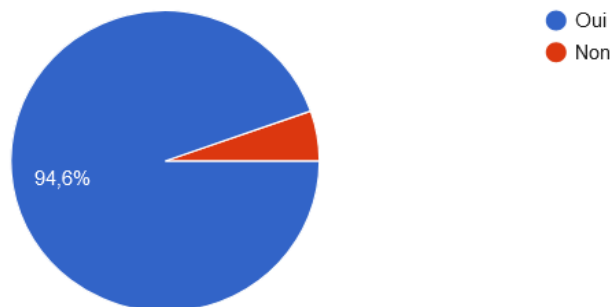
10 - 1: Avez-vous l'habitude de faire des recommandations aux propriétaires concernant le risque environnemental lors de la vente d'antiparasitaires externes ?

426 réponses



11- Pensez-vous que c'est dans votre fonction de faire des recommandations de prévention face aux propriétaires (en plus de celles du vétérinaire) ? *Exemples de recommandations : utiliser les antiparasitaires de façon raisonnée, éviter de brosser les animaux après l'application d'une pipette...*

426 réponses



Maëline RIVALLAIN

**Titre : *Écotoxicité des antiparasitaires externes des familles des avermectines et des isoxazolines prescrits chez les carnivores domestiques : enquête auprès des auxiliaires vétérinaires relative à leurs connaissances et à leur capacité d'information des propriétaires***

***Ecotoxicity of external antiparasitics in the avermectin and isoxazoline families prescribed for domestic carnivores: survey of veterinary nurse on their knowledge and ability to inform owners***

Thèse d'État de Doctorat Vétérinaire : Nantes, le 27 septembre 2024

## RÉSUMÉ :

Pendant longtemps, de part le postulat que les antiparasitaires externes soient appliqués à des très faibles quantités sur les carnivores domestiques, l'impact qu'ils peuvent avoir sur le milieu n'a en réalité jamais vraiment suscité une grande attention. Cependant, ces animaux sont de plus en plus nombreux et médicalisés. Bien que ce travail se concentre en partie sur les molécules de la famille des Avermectines et des Isoxazolines, la notion globale de toxicité et d'impact des médicaments vétérinaires est discutée.

Il paraît essentiel de questionner et d'évaluer l'intérêt que portent les auxiliaires vétérinaires. Les ASV tiennent un rôle principal dans la diffusion des bonnes pratiques d'usage, qui sont, en réalité, une des clés de voûte pour réussir à limiter l'impact environnemental des spécialités vétérinaires. De par leur contact avec les utilisateurs, la préoccupation environnementale de ces professionnels a été évaluée au travers d'un questionnaire. Composé de 11 questions, il a permis de collecter 426 avis. Les conclusions se sont basées sur les résultats bruts et sur des modalités statistiquement dépendantes.

L'envie d'évoluer et la prise de conscience des professionnels de la santé se font ressentir. La communauté d'ASV est, pour une large majorité, consciente et volontaire pour mieux sensibiliser les utilisateurs sans réelle différence entre les ASV des milieux urbains ou ruraux ou en fonction de leur ancienneté.

Le questionnaire a permis de mettre en évidence certaines lacunes principalement concernant le partage et la diffusion de la réalité scientifique sur l'écotoxicité. Des efforts seraient à envisager pour enrichir les contenus de formation des ASV.

**MOTS CLÉS: ÉCOTOXICOLOGIE - ANTIPARASITAIRE - AUXILIAIRE SPÉCIALISÉ VÉTÉRINAIRE - ENQUÊTE - CARNIVORE DOMESTIQUE - AVERMECTINE - ISOXAZOLINE - TOXICITÉ DES MÉDICAMENTS**

DATE DE SOUTENANCE : 27 septembre 2024