



**HAL**  
open science

# Impact de Forceris-TM, médicament à base de Gleptoferron et de Toltrazuril sur les performances des porcelets et conséquences sur la stratégie de mise sur le marché du produit

Alexandra Fieux-Castagnet

## ► To cite this version:

Alexandra Fieux-Castagnet. Impact de Forceris-TM, médicament à base de Gleptoferron et de Toltrazuril sur les performances des porcelets et conséquences sur la stratégie de mise sur le marché du produit. Médecine vétérinaire et santé animale. 2019. dumas-04945196

**HAL Id: dumas-04945196**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04945196v1>**

Submitted on 13 Feb 2025

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Année 2019

**IMPACT DE FORCERIS™, MÉDICAMENT À BASE DE  
GLEPTOFERRON ET DE TOLTRAZURIL SUR LES  
PERFORMANCES DES PORCELETS ET CONSÉQUENCES  
SUR LA STRATÉGIE DE MISE SUR LE MARCHÉ DU  
PRODUIT**

THÈSE

pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE  
présentée et soutenue publiquement devant  
LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL  
le 19 décembre 2019

par

**Alexandra, Marie, Georgette, Liliane FIEUX-CASTAGNET**

sous la direction de

**Maxime DELSART**

**Président du jury : M. Vincent AUDARD**

Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

**1<sup>er</sup> Assesseur : M. Maxime DELSART**

Maître de Conférences associé à l'EnvA

**2<sup>nd</sup> Assesseur : M. Henry CHATEAU**

Professeur à l'EnvA



## Liste des membres du corps enseignant



**Directeur :** Pr Christophe Degueurce  
**Directeur des formations :** Pr Henry Chateau  
**Directrice de la scolarité et de la vie étudiante :** Dr Catherine Colmin  
**Directeurs honoraires :** MM. les Professeurs C. Pilet, B. Toma, A.-L. Parodi, R. Moraillon, J.-P. Cotard, J.-P. Mialot & M. Gogny

### Département d'Elevage et de Pathologie des Équidés et des Carnivores (DEPEC) Chef du département : Pr Grandjean Dominique - Adjoint : Pr Blot Stéphane

<b>Unité pédagogique d'anesthésie, réanimation, urgences, soins intensifs</b> - Dr Fernandez Parra Rocio, Maître de conférences associée - Pr Verwaerde Patrick*	<b>Unité pédagogique de médecine de l'élevage et du sport</b> - Dr Cléro Delphine, Maître de conférences - Dr Fontbonne Alain, Maître de conférences - Pr Grandjean Dominique* - Dr Maenhoudt Cindy, Praticien hospitalier - Dr Nudelmann Nicolas, Maître de conférences
<b>Unité pédagogique de clinique équine</b> - Pr Audigé Fabrice - Dr Bertoni Léila, Maître de conférences - Dr Bourzac Céline, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Coudry Virginie, Praticien hospitalier - Pr Denoix Jean-Marie - Dr Giraudet Aude, Praticien hospitalier - Dr Herout Valentin, Chargé d'enseignement contractuel - Dr Jacquet Sandrine, Praticien hospitalier - Dr Mespoulhès-Rivière Céline, Praticien hospitalier* - Dr Moiroud Claire, Praticien hospitalier	<b>Unité pédagogique de pathologie chirurgicale</b> - Pr Fayolle Pascal - Dr Manassero Mathieu, Maître de conférences - Pr Viateau-Duval Véronique*
<b>Unité pédagogique de médecine et imagerie médicale</b> - Dr Benchekroun Ghita, Maître de conférences - Pr Blot Stéphane* - Dr Canonne-Guibert Morgane, Maître de conférences - Dr Freiche-Legros Valérie, Praticien hospitalier - Dr Maurey-Guénéec Christelle, Maître de conférences	<b>Discipline : cardiologie</b> - Pr Chetboul Valérie  <b>Discipline : ophtalmologie</b> - Dr Chahory Sabine, Maître de conférences  <b>Discipline : nouveaux animaux de compagnie</b> - Dr Pignon Charly, Praticien hospitalier

### Département des Productions Animales et de Santé Publique (DPASP) Chef du département : Pr Millemann Yves - Adjoint : Pr Dufour Barbara

<b>Unité pédagogique d'hygiène, qualité et sécurité des aliments</b> - Pr Augustin Jean-Christophe* - Dr Bolnot François, Maître de conférences - Pr Carlier Vincent	<b>Unité pédagogique de reproduction animale</b> - Dr Constant Fabienne, Maître de conférences* - Dr Denis Marine, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Desbois Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - Dr Mauffré Vincent, Maître de conférences
<b>Unité pédagogique de maladies réglementées, zoonoses et épidémiologie</b> - Dr Crozet Guillaume, Chargé d'enseignement contractuel - Pr Dufour Barbara* - Pr Haddad/Hoang-Xuan Nadia - Dr Rivière Julie, Maître de conférences	<b>Unité pédagogique de zootechnie, économie rurale</b> - Dr Arné Pascal, Maître de conférences - Pr Bossé Philippe* - Dr De Paula Reis Alline, Maître de conférences - Pr Gnimard-Ballif Bénédicte - Dr Leroy-Barassin Isabelle, Maître de conférences - Pr Ponter Andrew - Dr Wolgust Valérie, Praticien hospitalier
<b>Unité pédagogique de pathologie des animaux de production</b> - Pr Adjou Karim - Dr Belbis Guillaume, Maître de conférences* - Dr Delsart Maxime, Maître de conférences associé - Pr Millemann Yves - Dr Plassard Vincent, Praticien hospitalier - Dr Ravary-Plumioën Bérangère, Maître de conférences	

### Département des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques (DSBP) Chef du département : Pr Desquilbet Loïc - Adjoint : Pr Pilot-Storck Fanny

<b>Unité pédagogique d'anatomie des animaux domestiques</b> - Dr Boissady Emilie, Chargée d'enseignement contractuelle - Pr Chateau Henry - Pr Crevier-Denoix Nathalie - Pr Robert Céline*	<b>Unité de parasitologie, maladies parasitaires, dermatologie</b> - Dr Blaga Radu, Maître de conférences (rattaché au DPASP) - Dr Briand Amaury, Assistant d'Enseignement et de Recherche Contractuel (rattaché au DEPEC) - Dr Cochet-Faivre Noëlle, Praticien hospitalier (rattachée au DEPEC) - Pr Guillot Jacques* - Dr Polack Bruno, Maître de conférences - Dr Risco-Castillo Veronica, Maître de conférences
<b>Unité pédagogique de bactériologie, immunologie, virologie</b> - Pr Boulouis Henri-Jean - Pr Eloit Marc - Dr Lagrée Anne-Claire, Maître de conférences - Pr Le Poder Sophie - Dr Le Roux Delphine, Maître de conférences*	<b>Unité pédagogique de pharmacie et toxicologie</b> - Dr Kohlhauer Matthias, Maître de conférences - Dr Perrot Sébastien, Maître de conférences* - Pr Tissier Renaud
<b>Unité pédagogique de biochimie, biologie clinique</b> - Pr Bellier Sylvain* - Dr Deshuillers Pierre, Chargé d'enseignement contractuel - Dr Lagrange Isabelle, Praticien hospitalier - Dr Michaux Jean-Michel, Maître de conférences	<b>Unité pédagogique de physiologie, éthologie, génétique</b> - Dr Chevallier Lucie, Maître de conférences (Génétique) - Dr Crépeaux Guillemette, Maître de conférences (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Gilbert Caroline (Ethologie) - Pr Pilot-Storck Fanny (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Tiret Laurent (Physiologie, Pharmacologie)*
<b>Unité pédagogique d'histologie, anatomie pathologique</b> - Dr Cordonnier-Lefort Nathalie, Maître de conférences - Pr Fontaine Jean-Jacques - Dr Laloy Eve, Maître de conférences - Dr Reyes-Gomez Edouard, Maître de conférences*	<b>Discipline : éducation physique et sportive</b> - M. Philips Pascal, Professeur certifié
<b>Unité pédagogique de management, communication, outils scientifiques</b> - Mme Conan Muriel, Professeur certifié (Anglais) - Pr Desquilbet Loïc, (Biostatistique, Epidémiologie) - Dr Marignac Geneviève, Maître de conférences*	

\* responsable d'unité pédagogique

#### Professeurs émérites :

Mmes et MM. : Combrisson Hélène, Enriquez Brigitte, Panthier Jean-Jacques, Paragon Bernard.



# Remerciements

**Au Président du Jury de cette thèse, Professeur à la Faculté de Médecine de Créteil,**  
Pour avoir accepté la Présidence du jury de cette thèse,

**A M. Delsart, Maître de conférences associé à l'EnvA,**  
Pour m'avoir encadrée tout au long de cette thèse, malgré ses nombreux rebondissements.  
Pour m'avoir guidée avec rigueur et persévérance.

**A M. Chateau, Professeur à l'EnvA,**  
Pour ces cinq années dans la promotion crash test. Merci pour avoir toujours été une oreille attentive et pour avoir cru en moi.

**A ma famille, de sang et celle que j'ai choisie,**  
Encore une prouesse dont je n'ai été qu'un membre de l'équipage. Hissé par votre amour, mon cœur se gonfle pour partir à l'abordage de mon Odyssée.



# Table des matières

Liste des tableaux .....	5
Liste des abréviations.....	7
Introduction .....	9
Première partie : bibliographie.....	11
1. La coccidiose chez le porcelet .....	11
A. <i>Cystoisospora suis</i> .....	11
B. Epidémiologie descriptive .....	13
C. Epidémiologie analytique .....	13
D. Étude clinique .....	15
E. Moyens de lutte .....	20
a. Désinfection .....	20
b. Traitement.....	21
2. L'anémie chez le porcelet .....	25
A. Rôle du fer dans l'organisme.....	25
B. Fréquence de l'anémie et facteurs de risque.....	26
C. Pathogénie.....	27
D. Étude clinique .....	31
E. Rôle du fer sur le système immunitaire .....	32
F. Diagnostic.....	33
G. Prévention de l'anémie.....	35
a. Administration du fer .....	35
b. Administration orale .....	35
c. Administration intramusculaire .....	36
• Avantages de l'injection de gleptoferron.....	38
• Importance d'une administration correcte.....	40
• Effets secondaires dus à l'injection de fer .....	41
Deuxième partie : construction d'une campagne marketing sur la base des études de marché et d'efficacité de FORCERIS™ .....	43
1. Caractéristiques du produit.....	43
2. Analyse du marché et stratégie de positionnement de FORCERIS™ .....	44
A. Le marché du fer.....	44
B. Le marché du toltrazuril.....	46
C. Le marché fer + toltrazuril .....	48
3. Identification des bénéfices de FORCERIS™ .....	49



A.	Efficacité .....	49
a.	Efficacité générale.....	49
b.	Efficacité comparative .....	59
B.	Sécurité .....	68
C.	Seringabilité et paramètres physiques – étude comparative.....	70
4.	Construction de la campagne marketing.....	73
A.	Bénéfices de FORCERIS™ résultant des études cliniques.....	73
B.	Stratégie marketing.....	75
C.	Positionnement en termes de prix.....	78
a.	Étude du cas de la France .....	79
b.	Coût opportunité et prix maximum acceptable par l'agriculteur.....	79
5.	Avantage concurrentiel mis en avant pour la campagne marketing de FORCERIS™ .....	81
A.	Forces (Strenghts) .....	81
B.	Faiblesses (Weaknesses).....	82
C.	Opportunités (Opportunities).....	83
D.	Menaces (Threats).....	83
	Conclusion .....	85
	Liste des références bibliographiques .....	87
	Annexe 1 : Fiche technique Finalab.....	93
	Annexe 2 : Résumé des Caractéristiques Produit.....	94

## Liste des figures

---

Figure 1 : Oocyste non sporulé de <i>Cystoisospora suis</i> (Ceva).....	11
Figure 2 : Cycle de vie de <i>Cystoisospora suis</i> (Ceva).....	12
Figure 3 : Influence de l'âge sur le taux d'infection et de diarrhée (Mundt <i>et al.</i> , 2004).....	14
Figure 4 : Influence de l'âge dans l'excrétion d'oocystes et la présence de diarrhée sur des animaux infectés au jour 3 (Mundt <i>et al.</i> , 2004) .....	15
Figure 5 : Influence de l'âge dans l'excrétion d'oocystes et la présence de diarrhée sur des animaux infectés au jour 11 (Mundt <i>et al.</i> , 2004) .....	15
Figure 6 : Diarrhée caractéristique causée par <i>C. suis</i> pendant les premiers jours de vie du porcelet (9 jours d'âge).....	16
Figure 7 : Comparaison entre une flottaison fécale contenant 5 oocystes et autofluorescence (Dauguschies <i>et al.</i> , 2001).....	19
Figure 8 : Diarrhée de porcelet typique de <i>C. suis</i> .....	20
Figure 9 : Distribution de la prévalence de <i>C. suis</i> selon l'âge des porcelets (HAMADEJOVA et Vítovec, 2005).....	20
Figure 10 : Molécule de toltrazuril.....	22
Figure 11 : Concentrations plasmatiques en TZR (rond plein), TZR-SO (rond vide) et TZR-SO2 (rtriangle plein) après une unique administration de toltrazuril (10 mg/kg) aux porcelets (Lim <i>et al.</i> , 2010).....	23
Figure 12 : Pharmacocinétique du toltrazuril après une seule dose orale de 20 mg/kg (Ceva) .....	23
Figure 13 : Efficacité comparée du toltrazuril, du diclazuril et des sulphamides (Mundt <i>et al.</i> , 2003) .....	24
Figure 14 : Concentrations d'hémoglobine chez les porcelets nouveau-nés en relation avec la taille de la portée (données internes Ceva).....	27
Figure 15 : Fer et concentrations d'hémoglobines dans les premières heures de vie du porcelet (Venn <i>et Davies</i> , 1965).....	28
Figure 16 : Concentration de fer sérique (micromol/L) et capacité totale de combinaison chez des porcelets petits, moyen ou gros (Bhattarai <i>et al.</i> , 2015).....	30
Figure 17 : Transport du fer dans l'entérocyte (Ceva).....	30
Figure 18 : Différence en poids entre les porcelets supplémentés en fer par voie parentérale et les porcelets non supplémentés (Svoboda <i>et al.</i> , 2004b).....	31

Figure 19 : Porcelets anémiés (Ceva) .....	31
Figure 20 : Mode d'emploi HemoCue (HemoCue®) .....	33
Figure 21 : Mode d'emploi HemoCue (HemoCue®) .....	34
Figure 22 : Corrélation entre les deux méthodes d'évaluation hématologique (Ceva).....	34
Figure 23 : Molécule de dextran .....	37
Figure 24 : Molécule de dextran sous forme d'hydroxyde.....	37
Figure 25 : Molécule de gleptoferron .....	37
Figure 26 : Concentration en fer durant le temps selon que le groupe est traité au Gleptoferron ou avec un fer Dextran (Ceva) .....	40
Figure 27 : Marché du toltrazuril par produit (2017). (Source : Ceesa, données internes Ceva) ....	47
Figure 28 : pourcentage de porcelets excréant des oocystes pendant l'étude (Ceva) .....	52
Figure 29 : Evolution de l'excrétion d'oocyste pendant l'étude (Ceva).....	53
Figure 30 : Pourcentage d'excrétion d'oocystes par élevage (Ceva) .....	54
Figure 31 : Pourcentage de porcelets avec au moins un épisode de diarrhée pendant la durée de l'étude, résultat par élevage (Ceva).....	55
Figure 32 : Gain de poids moyen chez les porcelets de l'étude (Ceva).....	57
Figure 33 : Hémoglobinémie des porcelets aux jours 10 et 21 de l'étude (Ceva).....	58
Figure 34 : score fécal.....	60
Figure 35 : Poids et prise de poids pendant l'étude des différents groupes (Ceva).....	64
Figure 36 : Statut d'hémoglobine (Ceva) .....	66
Figure 37 : Taux d'hémoglobine chez les porcelets après traitement avec FORCERIS™ ou avec un produit injectable de fer dextran (UNIFERON® 200) (Ceva).....	67
Figure 38 : Stratégie marketing pour le lancement de FORCERIS™ (Ceva) .....	76
Figure 39 : Positionnement de prix de FORCERIS™ par rapport aux autres produits concurrents (Ceva) .....	79
Figure 40 : Synthèse campagne marketing (Ceva).....	81

# Liste des tableaux

---

Tableau 1 : Prévalence de coccidiose chez les porcelets dans différents pays d'Europe .....	13
Tableau 2 : Diagnostic différentiel de diarrhée pré-sevrage (Hamadejova et Vítovec, 2005) .....	17
Tableau 3 : Taux d'hémoglobine chez une truie, 4 semaines après la mise-bas ; selon la parité (Auvigne <i>et al.</i> , 2010) .....	26
Tableau 4 : Paramètres hématologiques de porcelets anémiques et de porcelets supplémentés en fer à 21 jours d'âge (Svoboda <i>et al.</i> , 2004a).....	29
Tableau 5 : Poids des porcelets anémiques et normaux à 21 et 35 jours d'âge (Svoboda <i>et al.</i> , 2004b).....	32
Tableau 6 : Concentration en hémoglobine et en fer et capacité de combinaison du fer (Svoboda <i>et al.</i> , 2004b).....	32
Tableau 7 : Effet de la supplémentation en fer chez des porcelets élevés en plein air (Szabo et Bilkei 2002).....	38
Tableau 8 : Marché mondial du fer injectable (2014-2017) (Source : CEESA, Kleifmann, Veterindustria ALEMVP, Vetindex, GfK, données internes).....	46
Tableau 9 : Marché mondial du toltrazuril par région (2015-2017). (Source Ceesa, données internes Ceva) .....	47
Tableau 10 : Marché mondial du toltrazuril + fer (Source : Ceesa, données internes Ceva en millier d'euros).....	48
Tableau 11 : Environnement compétitif de FORCERIS (Ceva).....	49
Tableau 12 : Groupes de traitement de l'étude multicentrique (Ceva) .....	50
Tableau 13 : Détails de critères d'évaluation de l'efficacité de FORCERIS™ (Ceva).....	51
Tableau 14 : Pourcentage de porcelets ayant au moins un oocyste excréte entre le jour 4 et le jour 21 de l'étude (Ceva).....	52
Tableau 15 : pourcentage d'excrétion d'oocystes par élevage (Ceva).....	53
Tableau 16 : Pourcentage de porcelets présentant au moins un épisode de diarrhée entre le jour 4 et le jour 21 de l'étude (Ceva).....	55
Tableau 17 : Pourcentage de porcelets avec au moins un épisode de diarrhée pendant la durée de l'étude, résultat par élevage (Ceva).....	56
Tableau 18 : Gain de poids moyen chez les porcelets de l'étude (Ceva).....	57
Tableau 19 : Composition des groupes de l'étude (Ceva) .....	59
Tableau 20 : Système de notation fécale.....	60

Tableau 21 : Excrétion comptable de McMaster (Ceva) .....	61
Tableau 22 : Présence de diarrhée (scores fécaux 3 et 4) (Ceva).....	62
Tableau 23 : Présence de diarrhée (score fécal 4) (Ceva).....	63
Tableau 24 : Résultats paramètres sanguins (Ceva) .....	65
Tableau 25 : Répartition des animaux en fonction du statut d'Hb au jour 2, 18 et 31 (Ceva) .....	66
Tableau 26 : Paramètres biochimiques du fer (Ceva).....	67
Tableau 29 : Seringabilité à température ambiante avec aiguille de 1,2 mm de diamètre (Ceva) ..	71
Tableau 30 : Seringabilité à température ambiante avec aiguille de 0,8 mm de diamètre (Ceva) ..	72
Tableau 31 : Seringabilité à 4°C avec aiguille de 1,2 mm de diamètre (Ceva).....	72
Tableau 32 : Seringabilité à 4°C avec aiguille de 0,8 mm de diamètre (Ceva).....	73
Tableau 33 : Bénéfices de FORCERIS™ (Ceva).....	74
Tableau 34 : Comparaison entre FORCERIS™ et le toltrazuril oral (Ceva) .....	77
Tableau 35 : Comparaison entre FORCERIS™ et le fer dextran injectable (Ceva).....	78
Tableau 36 : Outils de détermination du prix de FORCERIS™ en France (Ceva) .....	80

# Liste des abréviations

---

ADN : Acide Deoxyribonucléique

AMEET : Afrique, Moyen Orient, Europe de l'Est, Turquie

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AUC : Aire sous la courbe

*C. suis* : *Cystoisospora suis*

Cents : Centimes

Cmax : Concentration maximale

CV : Coefficient de variation

ds : Dose

DXT : Dextran

ETEC : Enterotoxigenic *Escherichia coli*

EU : Union Européenne

Fe : Fer

GLF : Gleptoferron

GR : Globules rouges

Hb : Hémoglobine

HCT : Hématocrite

ICSH : Comité International de Normalisation en Hématologie

IM : Intramusculaire

LATAM : Amérique latine

Max : Maximum

MCH : Hémoglobine corpusculaire moyenne

MCHC : Concentration moyenne en hémoglobine corpusculaire

MCV : Volume corpusculaire moyen

Min : Minimum

MPO : Myéloperoxydase

n : Nombre

NAPAC : Europe, Amérique du Nord, Pacifique

NS : Non significatif

OPG : Excrétion quantitative d'oocystes

PCR : Polymerase chain reaction

PCV : Porcine Circovirus

PEDV : Porcine epidemic diarrhea virus

PK/PD : Pharmacocinétique/Pharmacodynamique

PMWS : Dépérissement multisystémique post-sevrage

Ppm : Partie par million

Prof. : Professeur

RCP : Résumé caractéristiques produit

S : Significatif

SD : Jour d'étude

T1/2 : Temps de demi-vie

TfS : Saturation en transferrine

TGEV : Transmissible gastroenteritis virus

TIBC : Capacité totale de liaison du fer

Tmax : Taux d'absorption

TZR : Toltrazuril

TZR- SO<sub>2</sub> : Toltrazuril Sulfoxyde

TZR-SO : Toltrazuril Sulfone

UV : Ultra-Violet

# Introduction

---

L'élevage de porcs dans le monde est majoritairement intensif. Les éleveurs conduisent leurs truies en groupes dans des bâtiments chauffés. Cette conduite d'élevage, si elle permet d'élever des porcelets de même âge ensemble, de les nourrir avec le même aliment et de les sevrer en même temps, peut être également à l'origine de pressions infectieuses importantes.

La coccidiose semble être présente dans la plupart des élevages de porcs partout dans le monde. Provoquée par des coccidies, il est très difficile de s'en débarrasser et d'éradiquer la maladie une fois qu'on relève la présence d'oocystes dans l'élevage.

Né avec des réserves de fer très faible, alimenté par le lait de la truie, pauvre en fer, et en forte croissance, le porcelet est à fort risque de présenter une anémie.

Avec l'équipe de Ceva Santé Animale, nous avons travaillé au développement et à la préparation de la campagne marketing et le lancement d'une combinaison de toltrazuril et de gleptoferron, FORCERIS™, à destination des porcelets, dans le monde entier. FORCERIS™ a pour objectif de prévenir les porcelets de l'anémie et de la coccidiose, deux pathologies répandues dans l'élevage porcin. L'innovation de ce produit est de combiner deux traitements largement utilisés par les éleveurs porcins et d'en faire une solution qualitative efficace, qui respecte le bien-être des porcelets et fait gagner du temps à l'éleveur.

Dans une première partie, nous étudierons plus en détails les caractéristiques et impacts de deux pathologies des porcelets : la coccidiose et l'anémie ainsi que les moyens de prévention et traitements utilisés pour lutter contre ces affections dans l'élevage porcin.

Dans une seconde partie, nous tâcherons de comprendre quelle est la différenciation de FORCERIS™ par rapport aux solutions déjà existantes et comment construire une campagne marketing s'appuyant sur ces éléments.





# Première partie : bibliographie

---

La coccidiose et l'anémie sont deux pathologies majeures en élevage porcin qui menacent les porcelets dès leur plus jeune âge. Dans une première partie, nous nous sommes intéressés aux deux pathologies que sont la coccidiose et l'anémie chez le porcelet. Une synthèse bibliographique nous permet de présenter pour chacune des pathologies : l'étiologie, l'épidémiologie, les signes cliniques, les méthodes de diagnostics et les moyens de prévention et de traitement.

## 1. La coccidiose chez le porcelet

La coccidiose est causée par des parasites protozoaires, les coccidies qui se multiplient dans les cellules du tractus intestinal.

Chez les porcs, trois familles de protozoaires sont impliquées : *Eimeria*, *Cystoisospora* et *Cryptosporidia* (Worliczek *et al.*, 2007).

### A. *Cystoisospora suis*

*Cystoisospora suis* (anciennement *Isospora suis*) est l'un des agents pathogènes entériques les plus courants chez les porcelets nouveau-nés.

**Figure 1 : Oocyste non sporulé de *Cystoisospora suis* (Ceva)**



Les porcelets sont infectés au cours de la première semaine de vie par l'ingestion d'oocystes. Il s'en suit une invasion de la muqueuse intestinale, l'intestin grêle (jéjunum et iléon) étant les sites cibles de l'infection (Worliczek *et al.*, 2007).

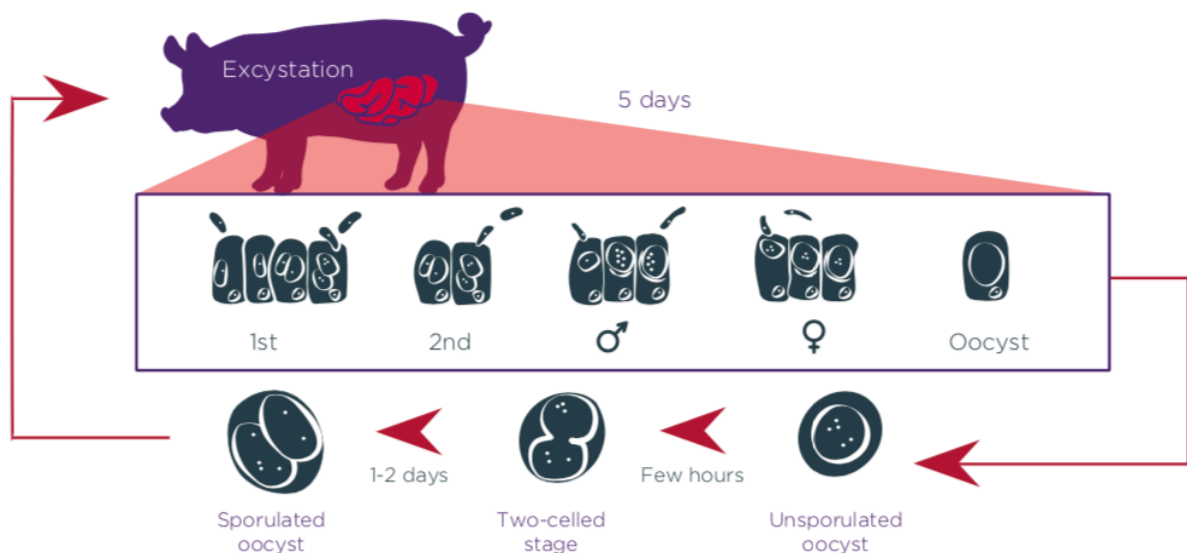
L'intensité de l'infection dépend de l'âge. Les porcelets nouveaux nés ne présenteront des signes cliniques classiques que pendant les 3-4 premières semaines de leur vie (Robinson *et al.*, 1983).

Comme le montre la figure 2, le cycle de vie des coccidies est complexe et comprend à la fois des cycles sexués (gamétogonie) et asexués (schizogonie). Tous les deux se déroulent à l'intérieur de l'hôte (Shrestha *et al.*, 2015a).

Les oocystes non sporulés, montré par la figure 1, sont excrétés dans les fèces. L'infection n'est efficace que lorsque des oocystes sporulés sont ingérés. Ils sporulent à l'extérieur de l'hôte, dans l'environnement.

Les oocystes sont libérés pendant la gamétogonie et les entérocytes de l'intestin grêle sont détruits lors de la schizogonie.

**Figure 2 : Cycle de vie de *Cystoisospora suis* (Ceva)**



Chaque oocyste ingéré a le potentiel de détruire des milliers voire des millions de cellules épithéliales intestinales. Cet impact est considérablement accru par la co-infection du tractus intestinal par d'autres agents pathogènes intestinaux tels que *Clostridium* spp (Shrestha *et al.*, 2015a). Pour que l'infection perdure et que les parasites se multiplient dans le tractus intestinal, il faut que les porcelets soient infectés en continu par un environnement contaminé (par exemple une cage pour la mise bas).

La sévérité des signes cliniques dépend du nombre d'oocystes ingérés et de la pathogénicité de la souche impliquée.

Le degré de contamination (quantité d'oocystes sporulés présents dans la cage de mise bas) joue un rôle important dans le développement et la gravité des signes cliniques et dans la propagation de la maladie (Lindsay *et al.*, 1985).

## B. Epidémiologie descriptive

La coccidiose causée par *Cystoisospora suis* est présente dans le monde entier, dans tous les pays où il y a de l'élevage porcin comme le montre le tableau 1 (Mundt *et al*, 2004).

Les données sur la prévalence sont généralement fondées sur des examens coprologiques d'échantillons représentatifs composés de 10 à 15% des portées, prélevés sur le sol de l'enclos ou directement à partir de porcelets sélectionnés individuellement et de leur portée correspondante.

**Tableau 1 : Prévalence de coccidiose chez les porcelets dans différents pays d'Europe**

Pays	Prévalence	Source
Australie	Présence de <i>C. suis</i> dans 53,8% des échantillons	(Driesen <i>et al.</i> , 1993)
Allemagne	26,9% des échantillons 42,5% des échantillons	(Wieler <i>et al.</i> , 2001) (Niestrath <i>et al.</i> , 2002)
Pays-Bas	36,3% des échantillons  Remarques : lors d'échantillonnages répétés, la prévalence de coccidiose chez les porcelets s'élevait à 53,8% - 62,2% en moyenne.	(Eysker <i>et al.</i> , 1994)
Europe du Nord	17,2% des échantillons	(Roepstorff <i>et al.</i> , 1998)
République Tchèque	Prévalence moyenne de 30%  14,7% des 102 troupeaux de porcs examinés	(Zajicek, 1989) (Svobodova, 2003)

La prévalence plus faible de *C. suis* dans certains pays peut s'expliquer par l'administration préventive de médicaments anticoccidiens (par exemple, le toltrazuril), ce dernier étant très efficace pour le traitement de la coccidiose (Mundt *et al*, 2004). Cela dépend également de la méthode d'échantillonnage et de diagnostic.

## C. Epidémiologie analytique

La principale source de *Cystoisospora suis* est un environnement contaminé. La truie ne joue pas un rôle important dans la transmission de *C. suis*. En raison d'une température et d'une humidité élevées, les cases de mise-bas sont un lieu idéal pour le développement et la survie des oocystes. De plus, on ajoute souvent une source de chaleur supplémentaire pour les porcelets dans la cage destinée à la mise bas et à la lactation, dans les élevages confinés.

Cela crée les conditions de température idéales (32 à 35 °C), qui favorisent un développement rapide et la sporulation (Chhabra, 1968).

La sporulation externe de l'oocyste est nécessaire à l'infection. Dans les bonnes conditions, elle peut avoir lieu quelques heures après l'excrétion (intervalle de sporulation externe : 1 à 3 jours après excrétion). Grâce à ces conditions, la pression infectieuse est forte.

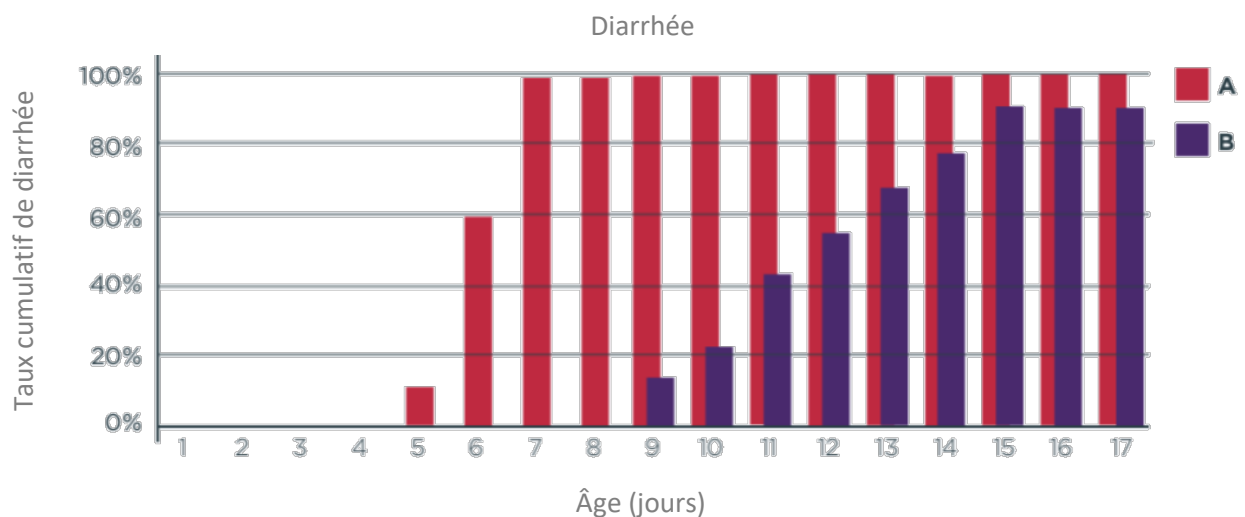
Il est courant de remarquer des infections et des excrétions d'oocystes très précoces, dès la première semaine de vie du porcelet (Sotiraki *et al.*, 2008).

L'âge des porcelets est considéré comme un facteur important pour la sévérité de l'infection. En premier lieu, il existe un phénomène de résistance aux coccidies : les animaux plus âgés ne développent pas de signes cliniques et le niveau d'excrétion est faible. Ensuite, les jeunes animaux sont plus sensibles à l'infection (Lindsay *et al.*, 1985).

Cela a pu être confirmé lors d'essais comparatifs menés par Mundt (2004) sur des groupes de jeunes animaux (infection par des coccidies au jour 3 post natal) et des groupes d'animaux plus âgés (infectés aux jours 7 et 11 post natal). L'infection précoce a entraîné des taux d'excrétion plus élevés et une diarrhée plus sévère.

Dans la figure 3, on remarque que le groupe A, infecté au jour 3 atteint dès le jour 7 des taux de diarrhée de 100% tandis que le groupe B, infecté plus tard, n'atteint jamais un taux de diarrhée de 100%.

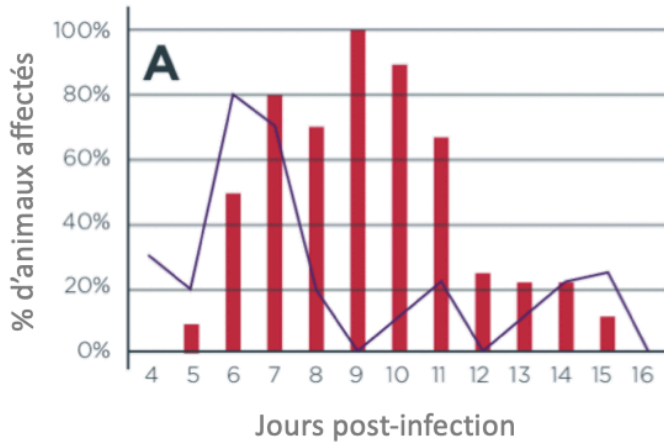
**Figure 3 : Influence de l'âge sur le taux d'infection et de diarrhée (Mundt *et al.*, 2004)**



Le groupe A est infecté au jour 3 après la naissance. Le groupe B est infecté au jour 7 après la naissance.

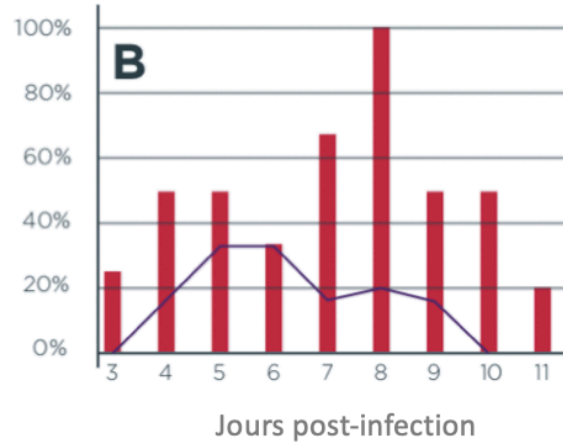
Le groupe A développe une diarrhée au jour 7 post-infection chez tous les porcelets (Sotiraki *et al.*, 2007 ; Mundt *et al.*, 2003).

**Figure 4 : Influence de l'âge dans l'excrétion d'ocystes et la présence de diarrhée sur des animaux infectés au jour 3 (Mundt *et al.*, 2004)**



A: Animaux infectés au jour 3

**Figure 5 : Influence de l'âge dans l'excrétion d'ocystes et la présence de diarrhée sur des animaux infectés au jour 11 (Mundt *et al.*, 2004)**



B: Animaux infectés au jour 11

Les figures 4 et 5 montrent que les porcelets infectés au 3<sup>ème</sup> jour d'âge (A) excrètent plus d'ocystes que ceux infectés au jour 11 (B). On a le même modèle pour la présence de diarrhée (Mundt *et al.*, 2003).

Dans cette étude, les auteurs ont rapporté que 50% des porcelets infectés au 3<sup>ème</sup> jour excrétaient des ocystes à la fin de la première semaine de vie. Les ocystes apparaissent pour la première fois dans les matières fécales des porcelets 5 jours après l'infection ; dans de rares cas, un intervalle de 4 jours pour l'apparition des ocystes pour la première fois dans les matières fécales a été reporté. 50% des porcelets infectés au 11<sup>ème</sup> jour excrétaient des ocystes dès 4 jours après l'infection.

L'infection des porcelets pendant ses premiers jours de vie accélère donc l'apparition et la sévérité des signes cliniques. De plus, il y a un niveau accru d'excrétion, donc un niveau élevé de contamination (Lindsay *et al.*, 1985).

#### D. Étude clinique

Les signes cliniques lors d'infection à *Cystoisospora suis* varient souvent selon la portée. Ils dépendent de plusieurs facteurs, notamment l'âge du porcelet, la pression infectieuse et la présence d'éventuelles co-infections.

Les premiers signes cliniques de la maladie apparaissent généralement entre 7 et 11 jours d'âge (Robinson *et al.*, 1983).

La diarrhée se développe généralement avant le pic d'excrétion d'ocystes. Ceci est important à retenir pour choisir le meilleur moment pour l'échantillonnage de diagnostic. Lors des premiers stades de l'infection, on remarque une diarrhée pâteuse jaune à grise, très évocatrice, comme photographiée dans la figure 6. Les porcelets continuent généralement à téter et la mortalité est faible.

En cas d'infection bactérienne ou virale concomitante, la morbidité et la mortalité peuvent être plus élevées. Les porcelets infectés continuent à téter, mais présentent un pelage rêche, se déshydratent et ont une prise de poids insuffisante par rapport aux performances attendues à cet âge (Worliczek *et al.*, 2007).

**Figure 6 : Diarrhée caractéristique causée par *C. suis* pendant les premiers jours de vie du porcelet (9 jours d'âge)**



Crédit Photo : Prof. Joachim, Université de Vienne

Les lésions observées en post mortem dépendent en grande partie du nombre d'oocystes sporulés ingérés. Les lésions se limitent généralement à l'intestin grêle (jéjunum et iléon). Des lésions peuvent parfois être observées dans le gros intestin. On observe des membranes fibrinonécrotiques à la surface des muqueuses. Aucune lésion hémorragique n'est observée ni de présence de sang dans les fèces, même en cas d'infection très grave (par exemple, dans le cas d'études de provocation). Les lésions sont présentes à partir de 4 jours post infection et sont principalement associées à la schizogonie (stade asexué), responsable de la destruction de la muqueuse des entérocytes.

A l'histologie on remarque une atrophie villositaire, une fusion villositaire et une hyperplasie cryptique.

### **Diagnostic**

Des porcelets âgés de 7 à 14 jours présentant de la diarrhée et ne répondant pas au traitement antibiotique peuvent orienter le diagnostic vers une infection par *C. suis*.

**Tableau 2 : Diagnostic différentiel de diarrhée pré-sevrage (Hamadejova et Vítovec, 2005)**

Maladie / Agent pathogène	Age	Diarrhée	Lésions	Mortalité	Diagnostic de laboratoire
Colibacillose <i>E. coli</i> (ETEC)	Le plus souvent entre 0 et 4 jours	Jaune, Grise, parfois rosâtre avec un pH alcalin	Distension et congestion du petit intestin. Estomac plein de lait caillé	Peut atteindre 70%	Culture PCR Histopathologie
Clostridium <i>C. perfringens</i> type C	De 1 jour à 14 jours	A 1 jour : aqueuse, jaunâtre avec présence de sang A 3 jours : brun, avec présence de sang A 7 jours : aqueuse, grise/jaunâtre A 14 jours : jaune/grise	Atteint surtout le jéjunum et l'iléon. Entérite hémorragique Ascite avec présence de sang	100% dans les formes précoces	Isolation par culture Typage des toxines Histopathologie
Clostridium <i>C. perfringens</i> type A	Généralement diarrhée survenant dès les premières 48 heures	Mucoïde, rosâtre, absence de sang	Atteint surtout le jéjunum et l'iléon. Contenu pâteux Présence de membranes nécrotiques	Mortalité faible sauf complication	Isolation par culture Typage des toxines Histopathologie
Clostridium <i>C. difficile</i>	Dans la première semaine de vie	Pâteuse et jaune	Œdème du mésocolon, typhlocolite avec érosions focales	Variable, peut aller jusqu'à 50%	Culture Identification des toxines



Maladie / Agent pathogène	Age	Diarrhée	Lésions	Mortalité	Diagnostic de laboratoire
Coronavirus PEDV TGEV	A tout âge	Aqueuse jaune, blanche, grise, verdâtre, pH acide	Estomac vide Intestin grêle congestionné	Très élevée (80-100%) dans les troupeaux non immunisés	PCR Isolation du virus Histopathologie
Rotavirus	De 1 à 5 semaines	Aqueuse, parfois pâteuse avec un pH acide	Intestin grêle congestionné Lait dans l'estomac	Faible <20%	PCR Histopathologie Isolation du virus
Coccidiosis <i>C. suis</i>	Pas avant 5 jours Plus fréquent autour de 14 jours	Jaune et pâteuse pH alcalin	Petit intestin, entérite avec membranes fibro- nécrotiques	Faible à absente	Observation microscopique après flottaison

Le diagnostic d'une infection par *C. suis* fait partie du diagnostic différentiel, présenté dans le tableau 2, de la diarrhée chez le jeune.

Les signes cliniques typiques de la coccidiose doivent être confirmés par un examen de laboratoire. Le diagnostic repose sur la détection des oocystes ou des parasites dans les tissus intestinaux, associée à des signes cliniques.

Les oocystes peuvent être identifiés dans les matières fécales par les méthodes classiques de flottaison au sel ou au sucre ou l'observation des oocystes par autofluorescence. Nous allons détailler ces deux méthodes.

Ces deux méthodes requièrent un prélèvement fécal. Le prélèvement des matières fécales se fait directement dans le rectum des porcelets à l'aide d'un gant ou un écouvillon. L'écouvillon est ensuite directement introduit dans son milieu de transport. On peut également faire des prélèvements de selles fraîches directement lors de l'émission ou sur le sol en prenant soin d'identifier les selles par animal (fiche Technique Finalab en annexe).

- **La méthode de flottaison**

Le principe de la flottaison est le suivant : les solutions ont une densité propre supérieure à celle des oocystes parasites, qui flottent donc à la surface.

La découverte d'un grand nombre d'oocystes de *C. suis* dans les matières fécales (> 100 000 oocystes/g de matières fécales lors d'épidémies sévères) est considérée comme un diagnostic fiable.

Les oocystes de parasites sont examinés au microscope optique à un grossissement X200 (Hamadejova et Vítovec, 2005).

La gravité de l'infection est classée comme suit :

- 1 à 2 oocystes dans plusieurs champs de vision = occurrence sporadique, infection très faible
- > 1 à 2 oocystes par champ de vision = infection faible
- Entre 2 et 10 oocystes par champ de vision = infection moyenne
- > 10 oocystes par champ de vision = infection grave

- **La méthode d'autofluorescence**

Les oocystes émettent de la lumière après excitation avec une lumière UV. On peut donc diagnostiquer la coccidiose en observant les parasites provenant de matières fécales de porc par autofluorescence. Dans le cas d'utilisation de cette méthode, on compte les oocystes grâce à des chambres McMaster.

- **Comparaison des deux méthodes**

On a comparé la technique d'autofluorescence et la numération d'oocystes de *C. suis* dans des chambres McMaster à une numération par microscopie à champ clair conventionnelle, comme montré dans la figure 7. L'autofluorescence s'est avérée supérieure à la microscopie à champ clair en ce qui concerne la détection des oocystes après la flottation.

L'autofluorescence est significativement plus sensible pour les frottis directs. Elle est actuellement considérée comme la méthode qualitative de diagnostic la plus sensible.

**Figure 7 : Comparaison entre une flottaison fécale contenant 5 oocystes et autofluorescence (Dauguschies et al., 2001)**



Il n'est néanmoins pas toujours possible de trouver des oocystes dans un échantillon de selles. La diarrhée peut précéder la production importante d'oocystes de 1 à 2 jours et persister une fois que l'excrétion d'oocystes est revenue à un niveau bas. Des examens fécaux multiples chez un animal peuvent être requis. La figure 8 montre la récupération d'un échantillon de fèces sur un porcelet. Il est recommandé d'échantillonner les mêmes animaux à plusieurs reprises au cours de la deuxième semaine et une semaine plus tard. En effet, la prévalence varie selon l'âge des porcelets comme montré dans la Figure 9.

Récolter les échantillons de 50% des porcelets d'une même portée augmente les chances de détecter des oocystes.

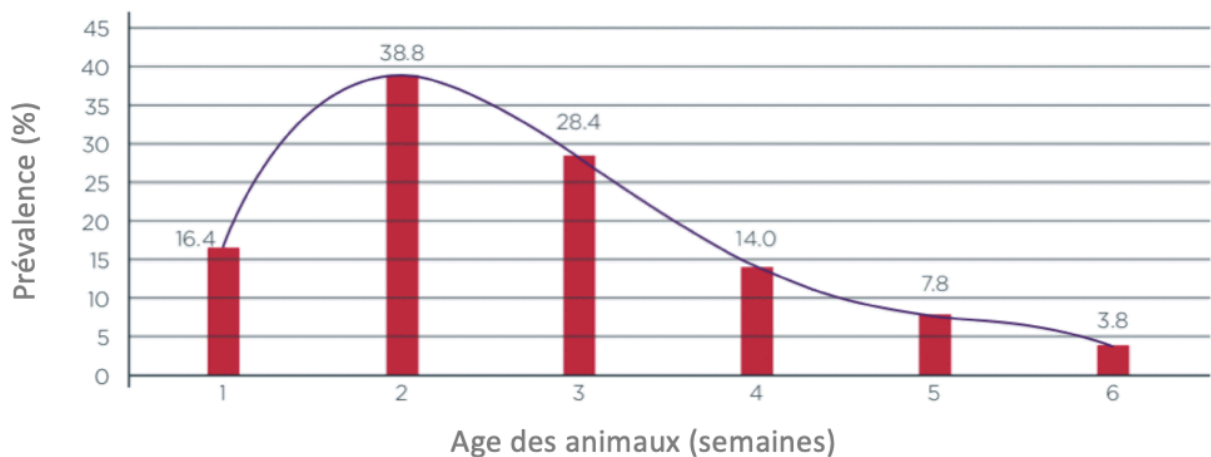
Idéalement, les résultats des examens fécaux doivent être associés à des signes cliniques et à des lésions intestinales (macroscopiques et microscopiques) pour établir un diagnostic fiable.

**Figure 8 : Diarrhée de porcelet typique de *C. suis***



Crédits photo : Prof. Joachim, Université de Vienne

**Figure 9 : Distribution de la prévalence de *C. suis* selon l'âge des porcelets (HAMADEJOVA et Vítovec, 2005)**



## **E. Moyens de lutte**

### **a. Désinfection**

Les coccidies sont résistantes dans le milieu extérieur. Elles restent dans les bâtiments, même lors de nettoyage et désinfection entre les lots ou si les truies sont douchées systématiquement avant de rentrer en maternité.

Le lien entre le niveau d'hygiène et la coccidiose clinique n'est pas évident (Martineau et del Castillo, 2000).

Bien que le nettoyage correct des cases de mise bas et d'engraissement avec lavage à l'eau sous pression peut réduire l'incidence de l'ingestion d'oocystes par les porcelets, cela ne suffit pas à éliminer la propagation et l'infestation de *C. suis*.

Les détergents aideront à décomposer les graisses et les biofilms. Pour la prévention de la coccidiose, l'élimination physique des matières organiques est probablement plus importante que la désinfection, car les oocystes sporulés de *C. suis* résistent à la plupart des désinfectants.

L'exposition d'oocystes non sporulés à du Neopredisan 3% dilué (désinfectant à base de crésol) n'a fait que diminuer les signes cliniques et l'excrétion d'oocystes après infection (Koudela *et al.*, 1991) mais ne permet pas de les supprimer.

Une désinfection complète avec du Neopredisan 4% de l'enclos avant et jusqu'à trois fois après la mise-bas avec du Neopredisan 2% a réduit la positivité des portées à la coccidiose d'environ 50%, avec également moins de diarrhées observées (Straberg *et al.*, 2004).

On peut également utiliser des désinfectants à base de Chlorocrésol, comme FARMACOX®. Avant son utilisation, il faut laver les surfaces, appliquer un détergent, rincer et ressuyer, puis désinfecter par pulvérisation ou lance à mousse de FARMACOX®. La concentration utilisée est de 2,5L pour 100 m<sup>2</sup> au sol (2,5%). Le temps de contact doit être d'au moins 2 heures. Le crésol peut inhiber la sporulation, mais ne supprime pas le potentiel infectieux.

Les désinfectants n'ont qu'un impact limité sur la viabilité des coccidies. Cela contribue à l'élimination de l'excrétion d'oocystes et donc à l'efficacité du traitement. Les oocystes sont extrêmement résistants à l'environnement. Il est très difficile de les éliminer complètement des environnements contaminés.

L'élimination des animaux affectés ne réduira pas davantage la contamination (Sotiraki *et al.*, 2007).

### ***b. Traitement***

La période d'infection, chez des très jeunes porcelets, nécessite l'administration individuelle du médicament anticoccidien. En effet, si jeunes, les porcelets têtent et ne boivent donc pas d'eau ni ne mangent d'alimentation solide ou de soupe.

Les molécules anticoccidiennes couramment utilisées, telles que les sulfamides, ont une efficacité limitée dans le contrôle de la coccidiose et sont de moins en moins utilisées de nos jours. Elles agissent principalement sur les stades asexués du parasite, ce qui signifie que ces molécules nécessitent une administration répétée. La réponse clinique est souvent faible, même après trois doses.

Lors d'une très forte pression infectieuse, un retard dans le traitement anticoccidien peut impacter les résultats du traitement significativement.

Un traitement efficace précoce minimisant l'excrétion d'oocystes peut contribuer à améliorer le contrôle de l'infection et des signes cliniques.

Un traitement antimicrobien répété augmente également de manière significative le risque de développement d'une résistance et les éventuels effets secondaires des médicaments à base de sulfamides.

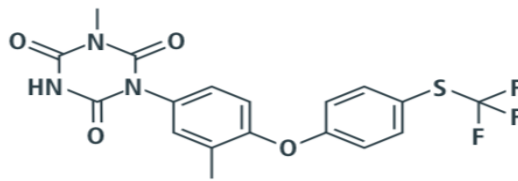
### **Le toltrazuril, un traitement de choix**

Le toltrazuril est un agent antiprotozoaire à base de triazine. Le toltrazuril a un profil métabolique similaire aux benzoimidazoles.

Le toltrazuril, molécule de la figure 10, est absorbé par le tractus gastro-intestinal après une administration orale, puis subit un métabolisme de premier passage hépatique où le composé parent est rapidement converti en toltrazuril sulfone (TZR-SO<sub>2</sub>) actif via un métabolite intermédiaire à courte durée de vie, le toltrazuril sulfoxyde (TZR-SO). Le TZR-SO<sub>2</sub> et le TZR-SO ont tous les deux une activité anticoccidienne.

**Figure 10 : Molécule de toltrazuril**

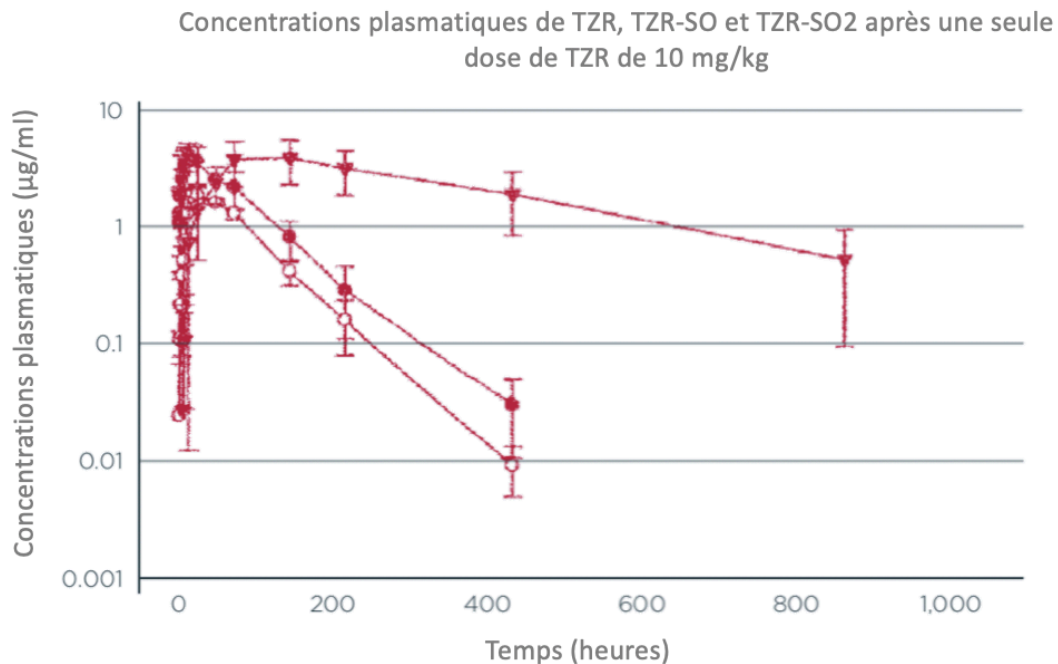
**Toltrazuril**



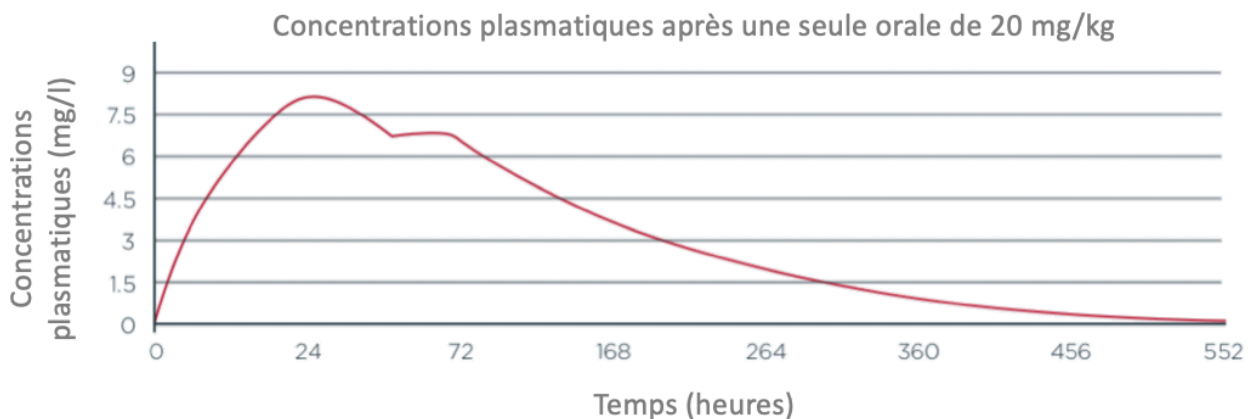
1-methyl-3-[3-methyl-4-[4-[(trifluoromethyl)thio]phenoxy]phenyl]-1,3,5-triazine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione

Après administration orale, le toltrazuril est principalement distribué au foie et aux reins. La demi-vie plasmatique est de 51 heures, comme montré en figures 11 et 12.

**Figure 11 : Concentrations plasmatiques en TZR (rond plein), TZR-SO (rond vide) et TZR-SO2 (riangle plein) après une unique administration de toltrazuril (10 mg/kg) aux porcelets (Lim *et al.*, 2010)**



**Figure 12 : Pharmacocinétique du toltrazuril après une seule dose orale de 20 mg/kg (Ceva)**



La toltrazuril est principalement excrété par les fèces jusqu'à 21 jours après l'administration de 20 mg de <sup>14</sup>C-toltrazuril. En effet, 49% de la radioactivité du <sup>14</sup>C-toltrazuril administrée a été récupérée, principalement dans les fèces (73,33% de la radioactivité récupérée) et dans l'urine (24,08 %) (EMEA, 2001). Il n'y a pas de circulation entéro-hépatique significative.

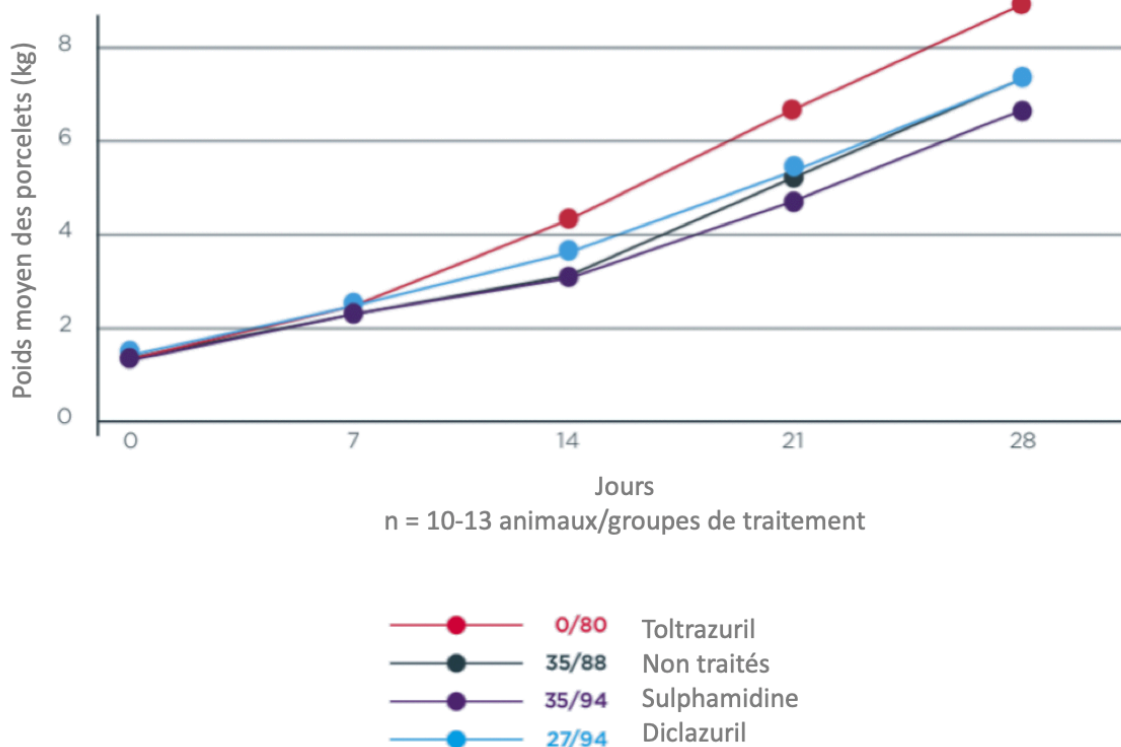
Le toltrazuril a un large spectre anticoccidien et une activité antiprotozoaire. Le toltrazuril s'est avéré efficace contre la coccidiose néonatale après une dose unique de 20 mg/kg. Il réduit la gravité des signes cliniques et la production d'oocystes. L'activité anticoccidienne du toltrazuril peut être attribuée à la fois au composé parent et au métabolite de TZR-SO2. Le toltrazuril et TZR-SO2 ont tous deux démontré une excellente efficacité contre *C. suis* chez les porcelets à tous les stades parasitaires endogènes. Le TZR-SO2 a une longue demi-vie, bien supérieure

à 200 heures (Lim *et al.*, 2010). La demi-vie d'élimination prolongée de TZR-SO2 explique l'efficacité clinique persistante du toltrazuril dans le traitement de l'infection à *C. suis*.

L'injection intramusculaire (IM) de toltrazuril s'est avérée avoir le même effet que l'administration orale, avec un contrôle plus efficace de l'excrétion d'oocystes. De plus, en raison des différences de profils PK/PD, la dose efficace minimale de toltrazuril/kg de poids vif par injection est inférieure à celle obtenue avec une administration orale (15 mg/kg contre 20 mg/kg, respectivement).

Par rapport au traitement répété avec du diclazuril et de la sulphadimidine, il a été démontré qu'un traitement unique avec du toltrazuril était significativement plus efficace lors d'une infection expérimentale massive par *C. suis* (Mundt *et al.*, 2003). Les porcelets ont été infectés à l'âge de 3 jours avec 10 000 oocystes de *C. suis*. Ils ont ensuite été traités avec du toltrazuril à raison de 20 mg/kg au jour 5, du diclazuril à la dose de 2 mg/kg aux jours 5 et 6 ou avec de la sulphadimidine à raison de 200 mg/kg aux jours 5, 6 et 7. Les signes cliniques et le gain de poids ont été comparés entre les groupes. Comme montré par la figure 13, le traitement au toltrazuril a montré une meilleure efficacité.

**Figure 13 : Efficacité comparée du toltrazuril, du diclazuril et des sulphamides (Mundt et al, 2003)**



Au total, 27% des animaux traités ont présenté de la diarrhée malgré le traitement. Aucun des animaux traités par le toltrazuril n'a présenté de diarrhée, tandis que 35 des 94 animaux traités avec de la sulphadimidine et 27 des 94 animaux traités avec du diclazuril ont présenté de la diarrhée, comme le montre la figure 13.

On remarque que le gain de poids des animaux traités avec le toltrazuril est supérieur dès la première semaine d'âge au gain de poids des animaux traités avec la sulphadimidine et le diclazuril.

Dans un élevage conventionnel infecté expérimentalement avec *C. suis*, l'efficacité du toltrazuril a été comparée de celle de l'amprolium. Les porcelets ont été traités avec du toltrazuril à 20 mg/kg administré deux fois aux jours 6 et 8. Le traitement à l'amprolium a été administré à 100 mg/kg aux jours 3, 7 et 8.

Le traitement au toltrazuril a montré une efficacité supérieure : les porcelets traités au toltrazuril n'ont pas excrété d'oocystes de *C. suis*, tandis que les porcelets traités à l'amprolium ont excrété les oocystes au même taux que les témoins non traités (45% des portées et 44,4% des portées, respectivement) (Koudela *et al.*, 1991).

## **2. L'anémie chez le porcelet**

### **A. Rôle du fer dans l'organisme**

Le fer est un constituant de l'hémoglobine dans le sang et de la myoglobine dans le muscle. L'hémoglobine est responsable du transfert de l'oxygène à toutes les cellules du corps. Il participe au métabolisme cellulaire et au transport du dioxyde de carbone résultant du métabolisme cellulaire vers les poumons (Billett, 1990).

Chez la plupart des mammifères, l'homéostasie du fer est essentiellement permise par un système fermé. Cela signifie que le recyclage du fer par les macrophages des tissus, qui phagocytent les vieux érythrocytes, fournit suffisamment de fer pour répondre aux besoins des précurseurs érythroïdes. Dans des conditions physiologiques, les pertes de fer quotidiennes sont négligeables (Lipiński *et al.*, 2013).

L'anémie ferriprive est la carence la plus fréquente chez les porcs au début de la période postnatale (Egeli et Framstad, 1998). L'anémie due à une carence en fer se caractérise par de petits globules rouges qui contiennent des concentrations plus faibles d'hémoglobine (appelée anémie hypochrome microcytaire).

La définition des taux physiologiques d'hémoglobine (Hb) et de l'anémie varie selon les auteurs.

Selon Hanl (2014), une anémie infraclinique peut être envisagée à des seuils tels que  $90 \text{ g/l} < \text{Hb} < 110 \text{ g/l}$  et une anémie clinique si  $\text{Hb} < 90 \text{ g/l}$ .

Ishaya (2012) classe les niveaux d'hémoglobine chez les porcs comme suit :

- Normal : porcs ayant un taux d'hémoglobine supérieur ou égal à 100 g/l.
- Niveau minimum pour un développement optimal : 90 g/l
- Anémie limite : 80 g/l.



## B. Fréquence de l'anémie et facteurs de risque

Bien que de nombreux produits contenant du fer soient disponibles sur le marché, l'anémie ferriprive continue de poser de graves problèmes dans l'industrie porcine. Aux États-Unis, environ 78% des porcelets présentent une anémie subclinique au sevrage, tandis que 35,6% sont sévèrement anémiques, selon les valeurs seuil d'Hb<110 g/L et d'Hb<90 g/L pour l'anémie subclinique et sévère, respectivement (Hanl, 2014).

Une forte corrélation a été trouvée entre le niveau d'Hb et la croissance ( $p = 0,014$ ). (Dunningan *et al.*, 2015)

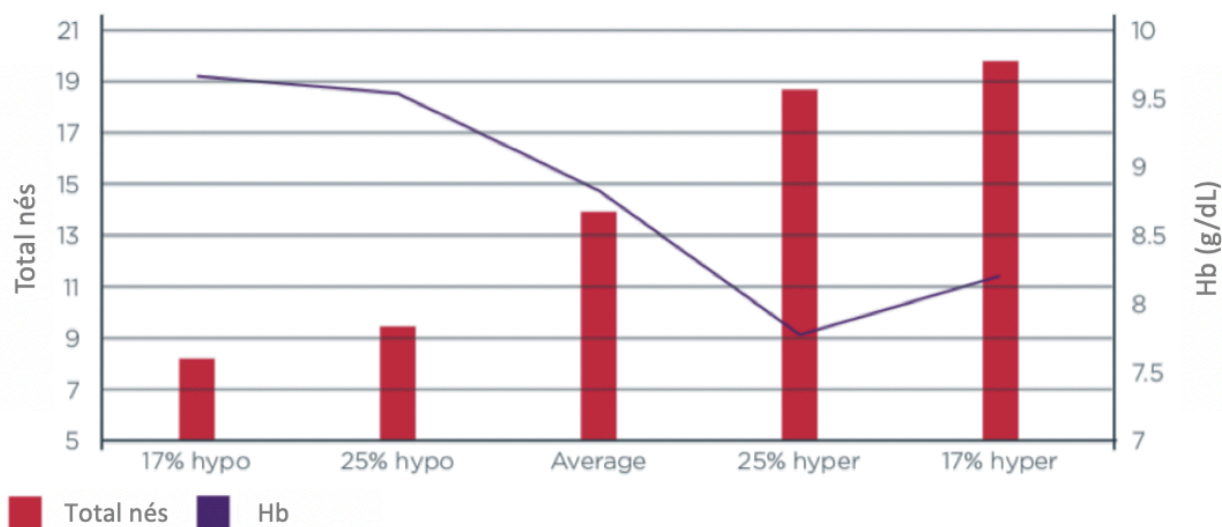
On a découvert récemment que l'hémoglobinémie des truies diminuait avec l'augmentation de la parité des truies (Auvigne *et al.*, 2014) comme le montre le tableau 3. Cette découverte suggère un besoin potentiel supplémentaire de fer pour les truies à haute parité des races très prolifiques.

**Tableau 3 : Taux d'hémoglobine chez une truie, 4 semaines après la mise-bas ; selon la parité (Auvigne *et al.*, 2010)**

Parité	Hb (g/L)
1	116,8
2,3	110,9
4,5	107,7
>5	107,6

Les porcelets nés de truies hyperprolifiques présentent un risque plus élevé de carence en fer, car leurs concentrations moyennes d'Hb à la naissance sont plus faibles (données Ceva) comme le montre la figure 14. Une supplémentation en fer des truies juste avant la mise bas ne permet pas de se passer de l'injection de fer pendant les 3 premiers jours de vie des porcelets.

**Figure 14 : Concentrations d'hémoglobine chez les porcelets nouveau-nés en relation avec la taille de la portée (données internes Ceva)**



Une attention particulière est requise dans certains cas. Une perte de sang importante peut survenir en raison d'un saignement du cordon ombilical après la naissance, lors de la coupe de la queue ou de la castration (Heinritzi *et al* 1997).

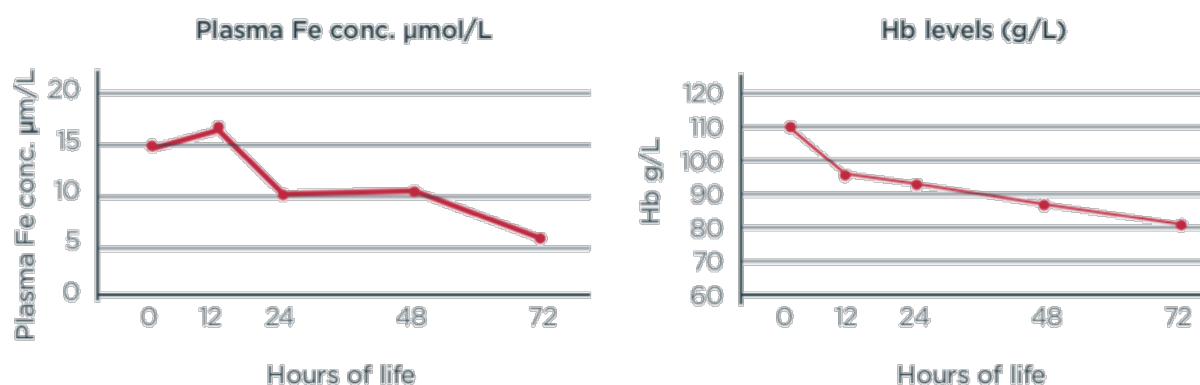
Le PCV (porcine Circovirus) de type II qui induit le syndrome de dépérissement multisystémique post-sevrage (PMWS) (Segalés *et al.*, 2004) et l'infection à *Mycoplasma suis* (Groebel *et al.*, 2009) peuvent également entraîner une anémie chez les porcelets.

### C. Pathogénie

Au cours de la période néonatale, les porcelets ont une croissance rapide et le nombre de globules rouges et de cellules musculaires augmentent. Ils nécessitent donc un apport plus important en fer.

Un porcelet naît avec de très faibles réserves de fer (environ 50 mg), dont une partie seulement peut être utilisée pour la synthèse d'hémoglobine. Sans supplémentation, les réserves de fer peuvent être épuisées dès le troisième jour après la naissance comme le montre la figure 15 (Venn et Davies, 1965).

**Figure 15 : Fer et concentrations d'hémoglobines dans les premières heures de vie du porcelet (Venn et Davies, 1965)**



On constate que les porcelets ont besoin de 7 à 16 mg de fer par jour pour une croissance normale (Venn et Davies, 1965).

Une croissance normale est estimée à un gain de poids corporel de 21 mg/kg (Braude, 1987).

Le colostrum et le lait de la truie constituent une bonne source pour tous les nutriments dont le nouveau-né a besoin, à l'exception du fer. La concentration en fer dans le colostrum dépasse rarement 2 ppm (généralement 1 ppm) et est même inférieure dans le lait (Miller, 1997). En raison de la faible concentration en fer dans le lait de truie, le nouveau-né ne peut pas obtenir plus d'environ 1 mg de fer par jour grâce à cette source (Miller, 1997).

Cette quantité de fer apportée par le colostrum et le lait est insuffisante pour la croissance rapide et l'expansion du volume sanguin caractéristiques des premiers jours de vie. Les porcelets ont donc besoin d'une supplémentation en fer exogène au cours de leur première semaine de vie. Chez les porcelets n'ayant pas reçu de fer à l'âge de 6 jours, les taux d'hémoglobine chutent à 70 g/L (Salle *et al.*, 2006).

Le lien entre carence en fer et synthèse d'hémoglobine peut être hiérarchisé en trois étapes.

Dans la première étape, le fer total dans le corps est diminué, mais l'érythropoïèse (production de globules rouges) et la synthèse de l'hémoglobine ne sont pas affectées.

Dans la deuxième étape, l'apport en fer de la moelle épinière érythropoïétique est insuffisant, mais la synthèse de l'hémoglobine n'est pas encore affectée.

En conséquence, l'hémoglobine est considérée comme un marqueur général avec une sensibilité limitée sans évaluation d'autres paramètres (biochimie, paramètres sanguins) pour la détection du stade précoce de l'anémie.

Au troisième stade, l'apport en fer est insuffisant pour maintenir une concentration normale d'hémoglobine (Bhattarai *et al.*, 2015).

Les indicateurs de carence en fer avant que l'hémoglobine ne soit modifiée sont la quantité de fer en circulation liée à la transferrine et la capacité totale en protéines sériques de se lier au

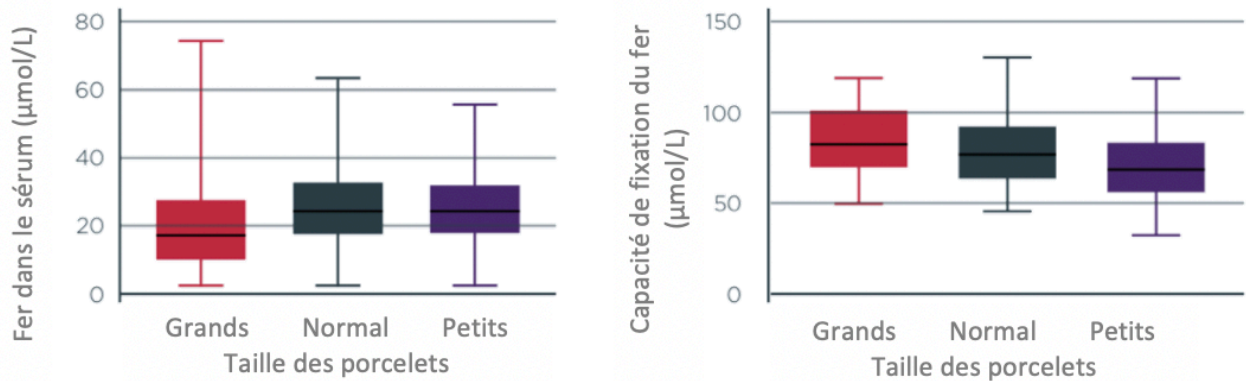
fer (capacité totale de liaison du fer, TIBC). Si le taux de fer en circulation est faible par rapport au TIBC, la saturation en transferrine (TfS) est relativement faible. Les paramètres hématologiques sont alors affectés comme le montre le tableau 4.

**Tableau 4 : Paramètres hématologiques de porcelets anémiques et de porcelets supplémentés en fer à 21 jours d'âge (Svoboda *et al.*, 2004a)**

Paramètres	Déficients en fer	Supplémentés en fer
<b>Hémoglobine g/L</b>	49,5	108,4
<b>Hématocrite <math>\mu\text{mol/L}</math></b>	0,15	0,33
<b>Erythrocytes <math>10^{12}/\text{L}</math></b>	3,58	5,31
<b>Fer <math>\mu\text{mol/L}</math></b>	3,18	18,77
<b>Leucocytes <math>10^9/\text{L}</math></b>	8,84	12,73
<b>Neutrophiles <math>10^9/\text{L}</math></b>	2,55	4,43

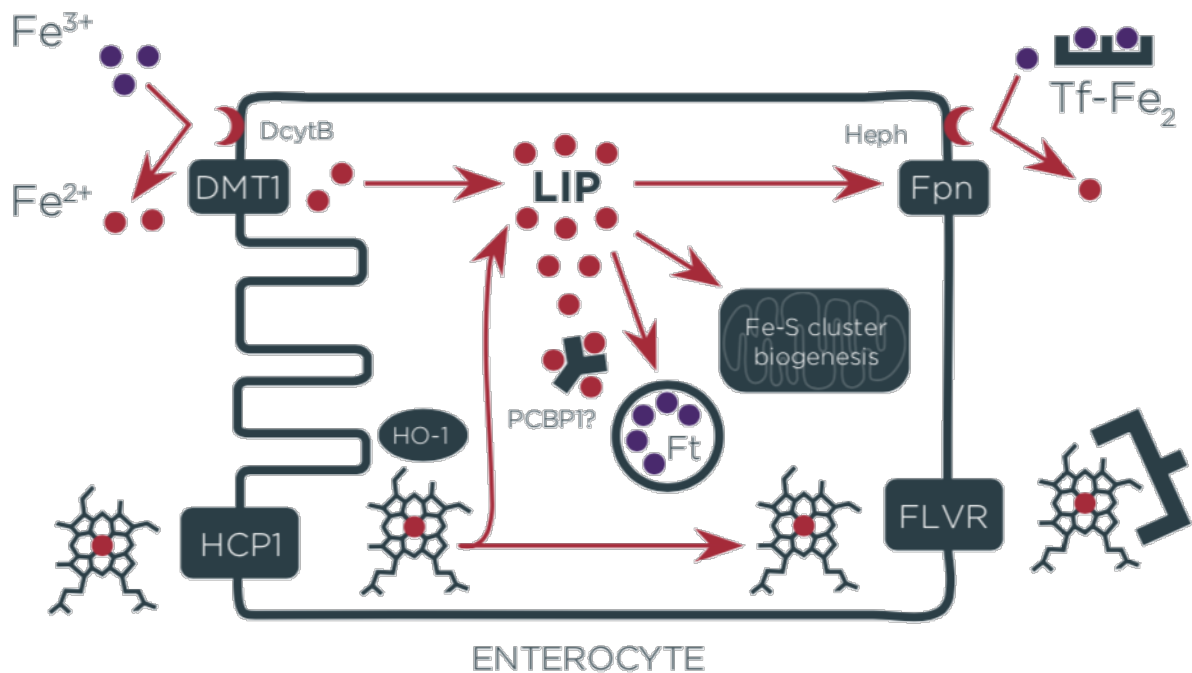
Les porcelets de plus grande taille et à croissance rapide dans une portée ont un risque plus élevé de développer une carence en fer au sevrage que les plus petits, comme le montre la figure 16.

**Figure 16 : Concentration de fer sérique (micromol/L) et capacité totale de combinaison chez des porcelets petits, moyen ou gros (Bhattarai *et al.*, 2015)**



Chez les porcs adultes, le fer provient des aliments et est absorbé par l'intestin selon un mécanisme de contrôle qui prévient la toxicité due à un excès de fer comme montré dans la figure 17. Le fer est transporté sous la forme  $Fe^{2+}$  dans l'entérocyte via un transporteur (DMT1) et est exporté dans la circulation par un exportateur, Fpn.

**Figure 17 : Transport du fer dans l'entérocyte (Ceva)**



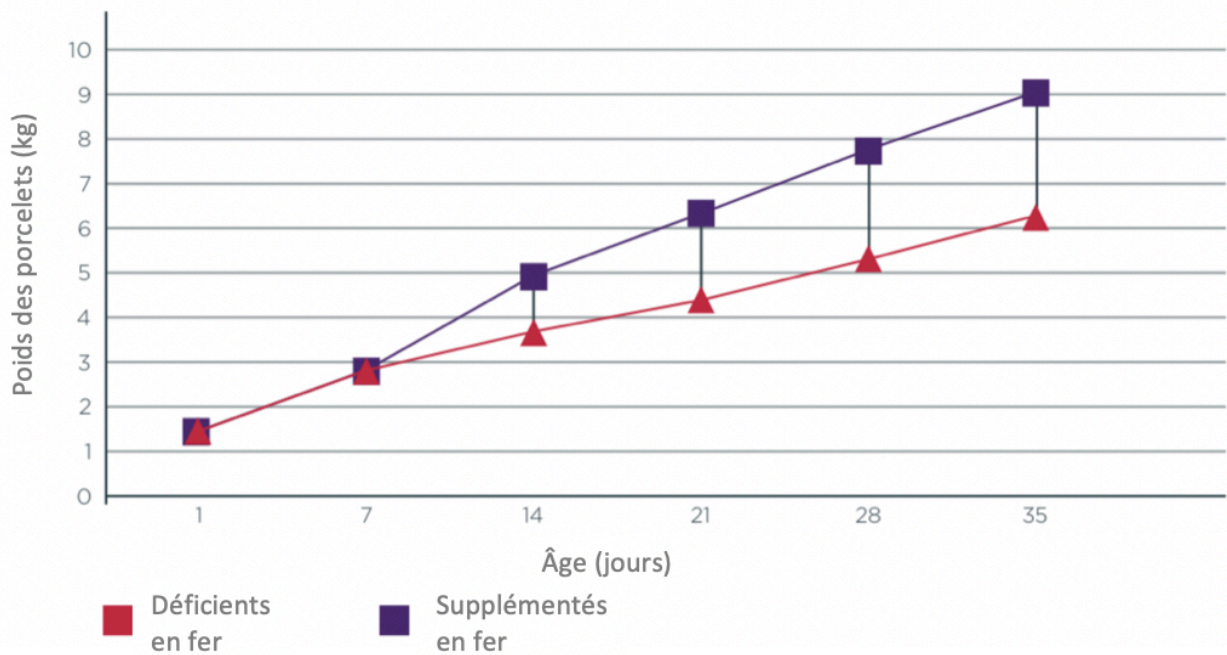
Au cours de la période néonatale, l'expression des principaux transporteurs de fer dans le duodénum est très faible. Chez les porcelets nouveau-nés, le DMT1 est détecté dans les villosités seulement le septième jour après la naissance. Il en est de même pour Fpn (Lipiński *et al.*, 2013).

## D. Étude clinique

Le premier signe clinique témoignant d'une anémie est une rugosité du pelage et une pâleur des muqueuses. La peau est ridée et les porcs sont apathiques, la tête et les oreilles sont tombantes, ils perdent l'appétit et ont un gain corporel quotidien moyen réduit (Ishaya, 2012).

La différence de poids moyen à 35 jours entre les porcelets supplémentés en fer et les carencés en fer peut atteindre jusqu'à 2,8 kg (Svoboda *et al.*, 2004b) comme le montrent la figure 18, la figure 19 et le tableau 5.

**Figure 18 : Différence en poids entre les porcelets supplémentés en fer par voie parentérale et les porcelets non supplémentés (Svoboda *et al.*, 2004b)**



**Figure 19 : Porcelets anémiés (Ceva)**



Crédits photo : Prof. Joachim, Université de Vienne

**Tableau 5 : Poids des porcelets anémiques et normaux à 21 et 35 jours d'âge (Svoboda *et al.*, 2004b)**

	Poids à 21 jours	Poids à 35 jours
<b>Normaux</b>	7,27	12,20
<b>Anémiques</b>	6,78	10,73

Les porcelets anémiques peuvent également avoir des profils biochimiques et hématologiques différents comme le montre le tableau 6. Ils ont des taux d'hémoglobine et de fer plasmatique plus faibles, malgré une capacité de liaison du fer (TIBC) plus élevée entre 21 et 35 jours de la vie (Egeli et Framstad, 1998).

**Tableau 6 : Concentration en hémoglobine et en fer et capacité de combinaison du fer (Svoboda *et al.*, 2004b)**

	Hb à 21 jours (g/L)	Hb à 35 jours (g/L)	Fer à 21 jours (µmol/L)	Fer à 35 jours (µmol/L)	TIBC à 21 jours (µmol/L)	TIBC à 35 jours (µmol/L)
<b>Normaux</b>	102	101	33	32	94	92
<b>Anémiques</b>	47	66	9	23	146	127

### **E. Rôle du fer sur le système immunitaire**

Le fer est un élément fondamental pour le développement normal du système immunitaire. Une carence en fer affecte la capacité à avoir une réponse immunitaire adéquate (Pu *et al.*, 2018).

Les porcs anémiques sont plus sensibles aux maladies telles que la pneumonie, la grippe et les troubles gastro-intestinaux (Pu *et al.*, 2018).

Le fer est nécessaire à la prolifération et à la maturation des cellules immunitaires. Les porcelets anémiques ont un nombre inférieur de globules totaux de leucocytes, neutrophiles et éosinophiles. Les porcelets carencés en fer peuvent également avoir une activité réduite de la myéloperoxydase (Svoboda *et al.*, 2008) La myéloperoxydase (MPO) est une enzyme clé de la réaction inflammatoire contenant du fer. Elle est sécrétée par les neutrophiles et les macrophages activés, et est impliquée dans leur activité antimicrobienne.

## F. Diagnostic

Le diagnostic peut souvent être fait sur la base d'un historique de l'élevage où l'on observe plusieurs anémies ou un manque de supplémentation en fer.

Les signes cliniques et les résultats post-mortem confirment le diagnostic. Il est important de connaître l'âge exact des porcelets lorsqu'ils ont reçu du fer ainsi que la voie d'administration. Différents tests de laboratoires peuvent être utilisés pour confirmer l'anémie.

Tout d'abord on peut faire un hémocrite sur prélèvement sanguin sur la veine jugulaire. L'hémocrite permet de séparer dans le sang les érythrocytes empilés, le « buffy coat » (plaquettes, lymphocytes, monocytes, éosinophiles, neutrophiles, basophiles et érythrocytes nucléés) et le plasma. Il est obtenu suite à une centrifugation. On regarde le volume occupé par les érythrocytes pour indiquer l'existence d'une anémie et sa sévérité (Corrigan, 2011). Il est exprimé en pourcentage.

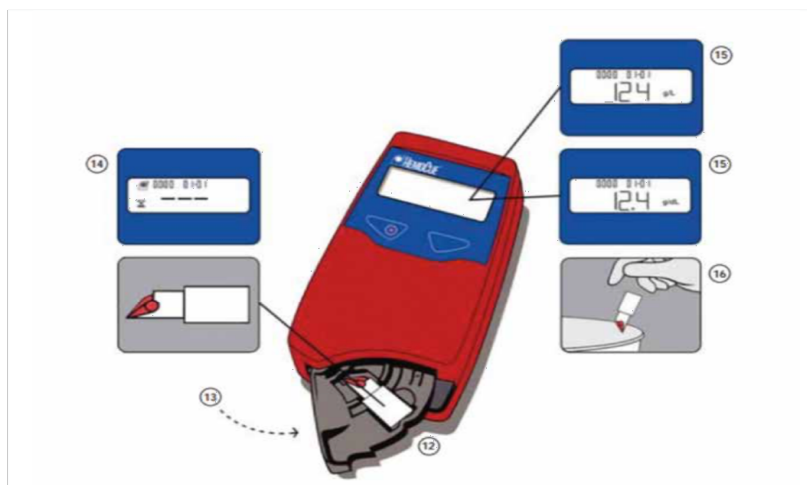
On peut également regarder l'hémoglobine ou taux d'hémoglobine. C'est le nombre de gramme d'hémoglobine pour 100 ml de sang. Il est exprimé en g/dl. Une diminution de l'hémoglobine circulante provoque une hypoxie cellulaire par une insuffisance d'apport en oxygène (Corrigan, 2011). On fait là aussi un prélèvement sanguin veineux.

On peut observer une anémie hypochrome microcytaire sur des frottis sanguins colorés.

Le taux d'hémoglobine peut également être mesuré à l'élevage en temps réel. Il suffit de prélever une goutte de sang de la veine *auricularis* et d'utiliser un photomètre portable, HemoCue®, montré en figure 20.

HemoCue utilise une technique photométrique basée sur la mesure de la longueur d'onde de la méthémoglobine azoture (570 nm). HemoCue est conforme aux normes établies par le Comité international de normalisation en hématologie (ICSH).

**Figure 20 : Mode d'emploi HemoCue (HemoCue®)**

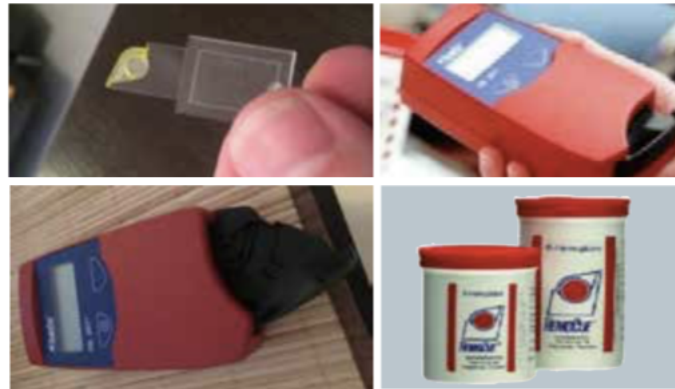


Pour l'évaluation du taux d'hémoglobine, du sang veineux comme artériel peut être utilisé. Une petite goutte de sang doit être appliquée directement sur la microcuvette de l'appareil. Il faut



éviter l'apparition de bulles d'air. La microcuvette est ensuite placée dans le porte-cuvette de l'HemoCue comme montré en figure 21. Les résultats sont obtenus en 1 minute.

**Figure 21 : Mode d'emploi HemoCue (HemoCue®)**



HemoCue® photometer

[http://www.cliawaived.com/web/items/pdf/HMC-111716\\_201\\_Operating\\_Manual-2068file3.pdf](http://www.cliawaived.com/web/items/pdf/HMC-111716_201_Operating_Manual-2068file3.pdf)

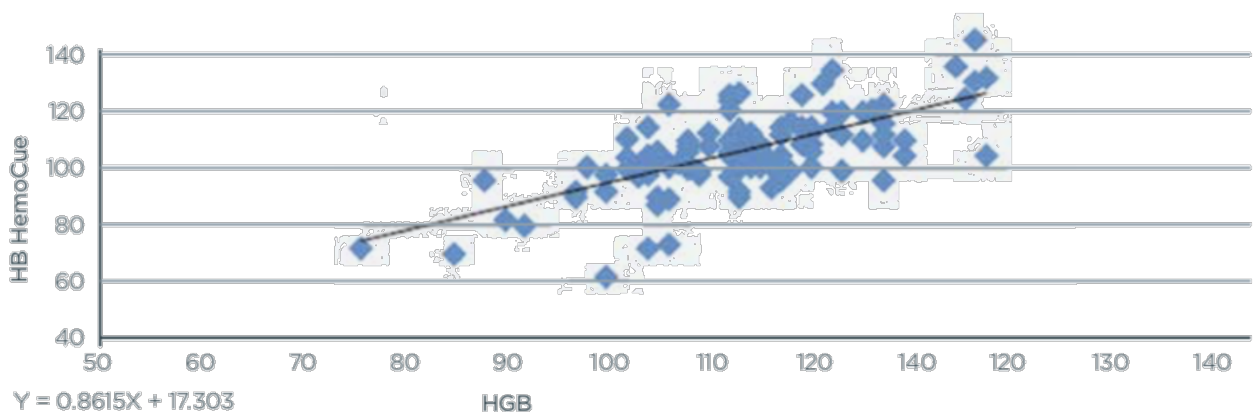
Une étude tchèque a comparé HemoCue® avec un analyseur d'hématologie (Sperling *et al*, 2018). On a prélevé des échantillons de sang capillaires à des porcelets. Au total, 112 échantillons de sang provenant de prélèvements choisis au hasard ont été analysés.

Le taux d'hémoglobine des porcelets a été analysé dans l'élevage avec le dispositif HemoCue Hb 201+ (Ängelholm, Suède) et en laboratoire avec un analyseur d'hématologie de laboratoire (analyseur d'hématologie Mindray bc 2800 vet).

Les valeurs d'hémoglobine mesurées au laboratoire et sur le terrain ne sont pas significativement différentes ( $r = 0,6767$ ;  $p < 0,01$ ) comme le montre la figure 22 (Sperling *et al*, 2018).

Cependant, certaines études montrent que la corrélation entre les concentrations en hémoglobine du sang capillaire prélevé à l'oreille et du sang prélevé à la veine jugulaire n'est pas toujours bonne. Il faut donc interpréter avec attention et recul les résultats avec HemoCue (Karlsen *et al.*, 2014).

**Figure 22 : Corrélation entre les deux méthodes d'évaluation hématologique (Ceva)**



Il est possible de diagnostiquer l'anémie de façon plus précoce, lorsque plusieurs paramètres hématologiques se situent toujours dans la plage normale. Une analyse biochimique du sérum en laboratoire révèle une réduction de la saturation en fer et en transferrine du sérum (Svoboda *et al.*, 2005).

Pour un diagnostic optimal de l'anémie, une hématologie complète associée à une biochimie du fer sont nécessaires.

## **G. Prévention de l'anémie**

### **a. Administration du fer**

Le manque de fer doit être compensé par une supplémentation. Il existe deux méthodes pour supplémenter en fer :

- 1) une administration orale grâce à des poudres, pâtes, comprimés ou liquides
- 2) une administration parentérale par injection intramusculaire d'un produit à base de fer.

Une supplémentation optimale en fer chez les porcelets doit répondre à deux critères principaux :

- 1) délivrer une quantité suffisante de fer pour l'érythropoïèse
- 2) éviter une augmentation dysfonctionnelle de taux plasmatiques d'hépcidine (Starzyński *et al.*, 2013).

L'hépcidine est une hormone peptidique principalement sécrétée par le foie. Elle agit en tant que régulateur de l'absorption du fer et de sa réutilisation par les macrophages du système réticulo-endothélial. La synthèse de l'hépcidine est stimulée par les concentrations élevées de fer dans le plasma et le foie. Une augmentation de l'expression de l'hépcidine entraîne une diminution du fer disponible en raison d'une diminution de l'absorption intestinale et d'une séquestration du fer dans le système réticulo-endothélial (Omar *et al.*, 2006).

Une administration unique de fer orale peut être insuffisante pour prévenir l'anémie. (Furugouri, 1972). L'administration de fer par voie parentérale est un moyen efficace pour remédier à la carence en fer chez les porcelets nouveau-nés.

### **b. Administration orale**

Il y a plusieurs façons d'administrer du fer oralement aux porcelets.

Le fer dextran est utilisé aussi bien en administration orale qu'en administration parentérale.

Il a une grande taille moléculaire. Il est donc absorbé différemment des sels de fer. Pour que son efficacité soit maximale, il doit être donné le plus vite possible (Svoboda *et al.*, 2005). Il est transféré au sang et à la lymphe par les cellules épithéliales du petit intestin dans les 20 heures suivant l'ingestion. Plus il est donné tard, plus l'absorption est réduite due à la baisse de capacité d'absorption de l'intestin (Svoboda et Mikulková, 2018). Les entérocytes restent fonctionnels environ 7 jours et transfèrent le fer dans le sang et la lymphe.

Il n'y a pas d'effet toxique après une administration orale de fer dextran. Cela est sûrement dû au fait que le transfert via les entérocytes est lent (Kotrbaček, 2001).

L'administration par voie orale nécessite souvent plus de temps que l'administration par voie parentérale (Valenzuela *et al.*, 2016), sauf si elle est distribuée dans une augette ou au sol. De plus, dus à l'augmentation du temps de manipulation et la saveur désagréable du supplément, il peut y avoir des effets négatifs sur le bien-être animal (Svoboda et Mikulková, 2018).

L'efficacité d'une simple dose de 200 mg de fer dextran est selon les auteurs comparable à une administration parentérale (Glawischinig *et al.*, 1987) ou insuffisante pour prévenir l'anémie jusqu'au sevrage (Iben, 1998)

Pour plus d'efficacité on peut faire un protocole avec deux doses : une première dose donnée 8 à 12 heures après la naissance et une deuxième à 12 jours d'âge (Witschi et Heinritzi, 2001).

Les sels de fer doivent contenir du fer sous forme Fe<sup>2+</sup>. Les substances utilisées pour les porcs sont du fer sulphate, du fer fumarate, du fer lactate (Svoboda *et al.*, 2005). Le Fe<sup>2+</sup> est 16 fois plus absorbable que le Fe<sup>3+</sup> qui est majoritairement excrété dans les fèces. Les sels de fer sont souvent administrés sous forme de pâte directement dans la bouche. L'avantage est que cela peut être également une source de minéraux, de vitamines et de probiotiques. Là aussi, le fer doit être administré le plus tôt possible. Néanmoins, le fer catalyse la production de radicaux libres qui causent un stress oxydatif (Dziaman *et al.*, 2014). Le risque est particulièrement important chez les porcelets nouveau-nés qui ont de faibles réserves en vitamine E. Il est donc recommandé de donner le fer sous forme de sels à partir de 3 jours d'âge, après l'absorption du colostrum.

Selon Svoboda *et al.* (2005), une dose de 134 mg de Fer sous forme de fer lactate montre des résultats comparables au groupe traité avec du fer dextran.

En revanche, le même auteur a comparé un groupe traité au fer dextran et un groupe traité avec du fer lactate sous forme de granulé *ad libitum*. Et l'ingestion des granulés était faible, insuffisante pour prévenir l'anémie.

Il est difficile de donner des recommandations précises sur le dosage et le mode d'administration des préparations de fer par voie orale (Svoboda et Mikulková, 2018).

De plus, les porcelets souffrent souvent de troubles digestifs qui peuvent perturber l'absorption du fer.

La majeure partie du fer administré par voie orale n'est pas absorbée et est simplement éliminée dans les fèces. Les formulations orales (même contenant du fer chélaté, qui sont mieux absorbées), si elles ne sont données qu'en une dose, ne préviennent donc pas efficacement l'anémie (Loh *et al.*, 2001).

Pour une efficacité suffisante des produits oraux, plusieurs applications doivent être effectuées avant le sevrage afin de fournir suffisamment de fer et de maintenir un statut optimal en fer.

### ***c. Administration intramusculaire***

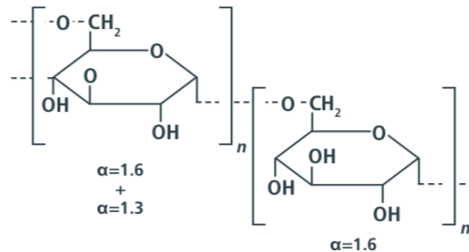
Le produit doit être absorbé rapidement et en quantité suffisante au niveau du site d'injection, sinon le fer n'est pas disponible pour la synthèse de l'hémoglobine et la reconstitution des réserves de fer dans le foie.

Pour être efficace, 90% du fer injecté devrait être absorbé dans les 72 heures (Beresford *et al.*, 1957).

Le fer-dextran est la forme de fer injectable la plus utilisée.

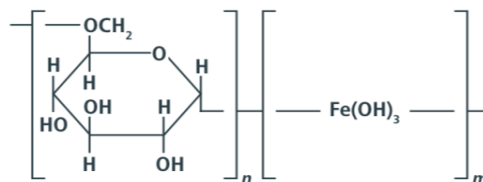
La molécule de dextran est un polymère de dextrose, comme montré par la figure 23.

**Figure 23 : Molécule de dextran**



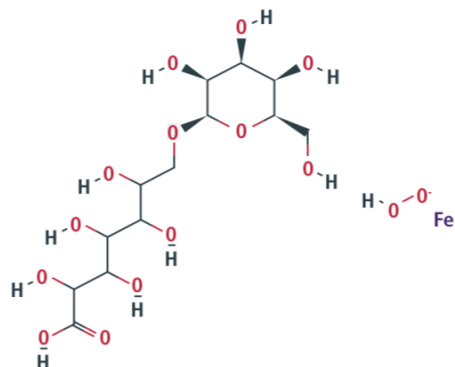
Le fer est lié au dextran sous forme d'hydroxyde, comme montré par la figure 24.

**Figure 24 : Molécule de dextran sous forme d'hydroxyde**



La molécule de gleptoferron contient en outre de l'acide heptanoïque, comme montré par la figure 25.

**Figure 25 : Molécule de gleptoferron**



Les porcelets élevés en plein air traités avec une préparation à base de fer injectable ont une croissance significativement plus élevée jusqu'au sevrage à 34 jours et des pertes plus faibles par rapport aux porcelets sans supplémentation en fer exogène (Szabo et Bilkei, 2002) comme le montre le tableau 7.

**Tableau 7 : Effet de la supplémentation en fer chez des porcelets élevés en plein air (Szabo et Bilkei 2002)**

Traitement	Poids au sevrage (kg)	Morbidité (%)	Hémoglobine (g/100mL)	Mortalité (%)
<b>Pas de traitement</b>	10,95	15,9	5,1	16,4
<b>Injection de fer dextran</b>	12,08	8,9	10,1	9,1

Le fer non absorbé peut se fixer aux tissus et former un dépôt dans le tissu conjonctif et dans les macrophages associés, entraînant une coloration du muscle (Miller *et al.*, 1965).

Un surdosage en fer peut survenir et être toxique. Cela arrive en particulier chez les porcs présentant un déficit en vitamine E ou sélénium. La toxicité potentielle est fortement diminuée si le fer est appliqué le deuxième jour ou le troisième jour après la naissance.

- **Une ou deux doses de 200 mg/dose ?**

Certaines études récemment publiées (Vanhara *et al.*, 2017 ; Smidova *et al.*, 2016) suggèrent que les porcelets issus de grandes portées devraient bénéficier de doses plus élevées de fer. La plupart des auteurs s'accordent pour dire qu'une seconde injection de fer améliore les indices hématologiques. Des études (Ceva) ont également confirmé l'intérêt d'une seconde dose sur les paramètres hématologiques, mais sans effet significatif sur l'augmentation du poids corporel.

En général, la deuxième dose est administrée au cours de la 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> semaine de vie. Les avantages du protocole de supplémentation fractionnée en fer-dextran chez les porcelets nouveau-nés ont été démontrés pour limiter une expression excessive de l'hepcidine (Starzyński *et al.*, 2013). Une activité plus élevée de l'hepcidine peut entraîner une diminution de l'utilisation du fer plasmatique, comme expliqué précédemment.

- **Avantages de l'injection de gleptoferron**

D'après certaines études, le gleptoferron est supérieur au fer-dextran pour la prévention de l'anémie chez les jeunes porcs (Towlerton, 1978). D'autres auteurs ont conclu que le fer-dextran et le gleptoferron avaient un effet similaire pour la prévention de l'anémie chez les porcelets, en particulier pour les produits à base de dextran de haute qualité (Pollmann *et al.*, 1983).

Voici les différents éléments présentés par diverses études comparant le fer dextran et le gleptoferron.

Tout d'abord, l'absorption du gleptoferron est complète et quasi immédiate : 95% du fer est absorbé dans les 24 heures suivant l'administration. D'autre part, aucune coloration n'est visible au niveau du site d'injection et aucun résidu n'est observé dans le tissu musculaire (Morales, 2018).

Une étude PK/PD récemment publiée comparant une administration intramusculaire de gleptoferron (GLEPTOSIL®) et de fer-dextran (produit haut de gamme, Pharmacosmos) a confirmé une différence significative de niveau d'absorption et des paramètres pharmacodynamiques tels que la Cmax (Morales, 2018).

### *Matériel et méthodes*

Au total, 32 porcelets issus de 4 portées différentes ont été utilisés dans l'étude. Le deuxième jour après leur naissance, 8 porcelets ont été sélectionnés dans chaque portée et injectés avec deux sources différentes de fer, le gleptoferron (GLF) ou le fer-dextran (DXT).

Des échantillons de sang ont été prélevés avant le traitement et 1h, 2h, 6h, 10h et 12h après le traitement. Des échantillons supplémentaires ont été prélevés aux jours 1, 2, 3, 4, 7, 14, 19 et 24. Dans tous les échantillons, les concentrations sériques de fer et de ferritine ont été analysées et les paramètres pharmacocinétiques du fer ont été calculés : concentration maximale (Cmax), temps d'absorption (tmax), temps de demi-vie (T1/2) et aire sous la courbe (AUC). Les paramètres hématologiques ont également été analysés pour évaluer le statut en fer : hématoците (HCT), hémoglobine (Hb), globules rouges (GR), volume corpusculaire moyen (MCV), hémoglobine corpusculaire moyenne (MCH) et concentration moyenne en hémoglobine corpusculaire (MCHC).

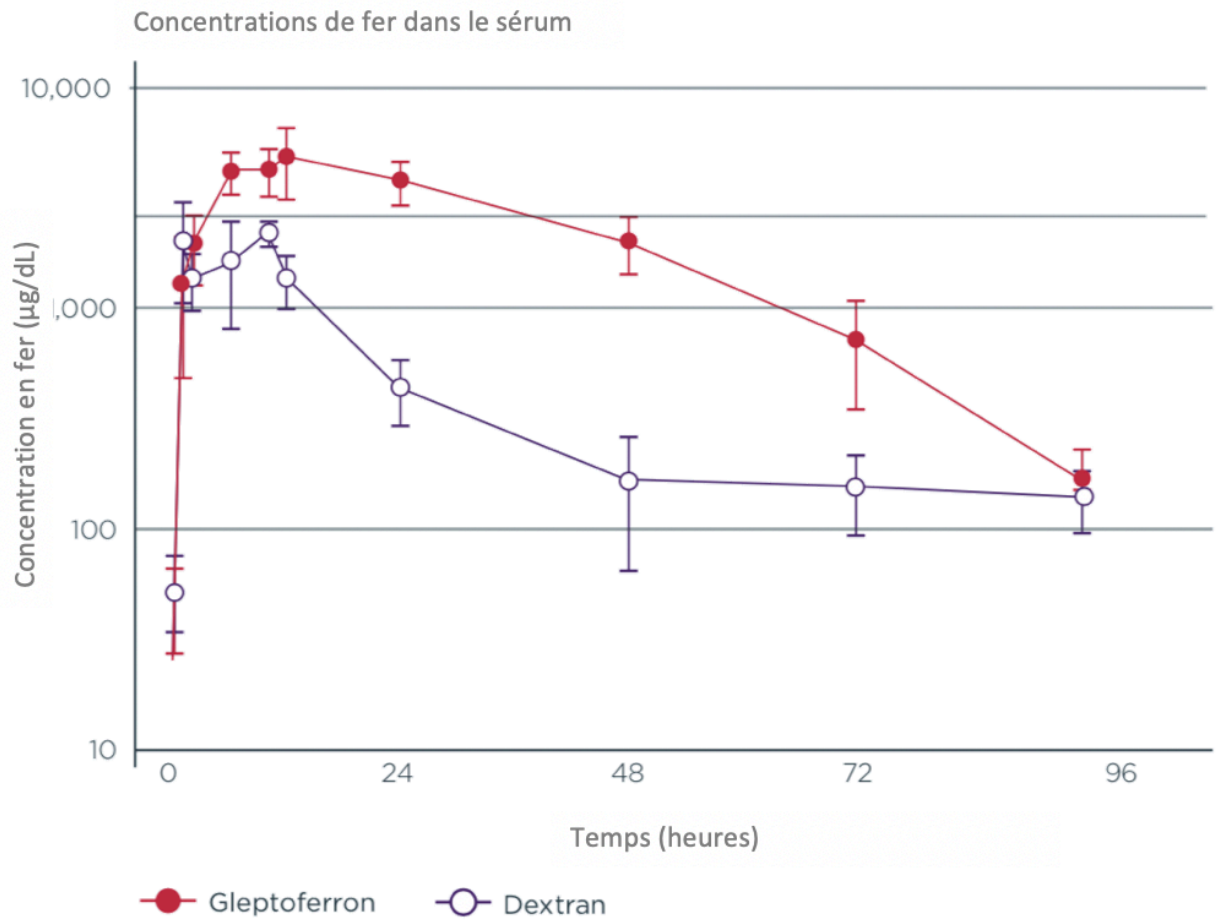
### *Résultats*

Les deux produits à base de fer ont été efficaces pour prévenir une carence en fer et une anémie pendant la période d'allaitement, mais le groupe GLF a eu un statut en fer et des paramètres sanguins meilleurs.

Les résultats de cette étude ont confirmé la supériorité du gleptoferron (GLF, GLEPTOSIL®) en termes d'absorption et de biodisponibilité sur le fer-dextran. Les paramètres étaient significativement plus élevés et ont confirmé un profil pharmacocinétique différent de celui de DXT. L'absorption et la biodisponibilité du fer étaient statistiquement plus élevées avec le GLF qu'avec le DXT (concentration sérique globale en fer,  $p = 0,0001$ ).

Les paramètres présentant une différence significative entre GLF et DXT sont les concentrations plasmatiques maximales Cmax (respectivement 4695 vs 2118  $\mu\text{g/dL}$ ,  $p < 0,001$ ) et l'ASC plasmatique (197,55 contre 43,03  $\text{h} \cdot \mu\text{g/dL}$ ,  $p < 0,001$ ). Globalement, les concentrations sériques de fer au cours de la période expérimentale étaient plus élevées dans le GLF que dans le groupe DXT ( $p = 0,0001$ ) comme le montre la figure 26.

**Figure 26 : Concentration en fer durant le temps selon que le groupe est traité au Gleptoferron ou avec un fer Dextran (Ceva)**



Le profil pharmacocinétique montre que les concentrations sériques de fer étaient significativement plus élevées chez les porcelets GLF de 2 à 72 h après le traitement. Par la suite, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes, jusqu'au sevrage, même lorsque la teneur en fer sérique de fer chez les porcelets GLF avait tendance à être plus élevée ( $p < 0,10$ ).

- **Importance d'une administration correcte**

Il est important de respecter la technique d'administration pour une efficacité maximale. Dans le cadre de l'administration parentérale, les injections peuvent être faites dans les muscles du cou ou en sous-cutané. Une aiguille jetable de longueur de 9 mm pour les porcelets nouveau-nés jusqu'à une longueur de 20 mm au sevrage devrait être utilisée pour l'administration de fer chez les porcelets (Svoboda *et al.*, 2008). Il est également recommandé de faire glisser la peau légèrement sur le côté avec le pouce juste avant de procéder à l'injection afin d'éviter que le fer ne se dépose lors de l'injection. Une seule goutte équivaut à 0,05 ml. Ainsi, tout gaspillage ou toute fuite de produit lors de l'administration pourraient réduire considérablement la quantité de fer finale administrée. L'administration sous-cutanée (SC) s'est avérée avoir la même efficacité que l'injection intramusculaire (IM) (Svoboda et Drábek, 2007).

- **Effets secondaires dus à l'injection de fer**

Les effets indésirables ne se produisent que rarement et l'application de 200 mg de fer au cours des trois premiers jours de vie est considérée comme sans danger pour les porcelets.

L'intoxication aiguë au fer se produit le plus souvent chez les porcelets manquant de vitamine E et de sélénium (antioxydants). Pour les animaux déficients en antioxydants le fer peut endommager les tissus en catalysant la conversion du peroxyde d'hydrogène en radicaux libres, susceptibles d'attaquer des membranes cellulaires, des protéines ou de l'ADN.

Les porcelets affectés deviennent apathiques, perdent l'appétit, présentent une dyspnée, une insuffisance cardiaque, des tremblements, des spasmes musculaires, une incoordination des mouvements et une paralysie (Lipiński *et al.*, 2010).

Habituellement, les porcelets d'une même portée sont touchés et les symptômes d'intoxication se développent entre 20 et 30 minutes et jusqu'à 6 heures après l'application. Il est peu probable que des réactions générales ultérieures soient liées à l'injection de fer (Lipiński *et al.*, 2010).

Une application très précoce dans les premières heures après la naissance augmente le risque de toxicose ferreuse (Lipiński *et al.*, 2010). Les porcelets ont généralement un niveau de vitamine E très faible dans le sang et les tissus et le taux plasmatique général d'antioxydants dans le plasma est également très faible.

L'augmentation du stress et la mauvaise manipulation des porcelets augmentent également le risque d'intoxication au fer. Des porcelets stressés peuvent présenter des taux sanguins de potassium plus élevés suite à l'administration de fer, cela peut avoir un impact négatif (Lipiński *et al.*, 2010).

Un autre effet indésirable possible est une bactériémie et de l'arthrite se manifestant 2 à 3 jours après l'injection. Des cas de polyarthrite ont été décrits principalement après l'utilisation de fer-dextran (Holmgren, 1996).

Gestion des possibles événements indésirables liés au Fe :

- Il est préférable d'administrer du fer le deuxième ou le troisième jour de vie des porcelets. Cette plage permettra un métabolisme optimal du fer et minimisera le risque d'effet indésirable
- Les exploitations ayant des antécédents d'événements indésirables liés au fer sont particulièrement à risque, il est donc conseillé de retarder l'administration de Fer et de la combiner éventuellement avec une administration de vitamine E avant l'injection de fer
- Le colostrum est une très bonne source de vitamine E et de selenium chez les truies nourries avec une quantité suffisante d'antioxydants. Une bonne gestion du colostrum et son apport suffisant chez les porcelets nouveau-nés sont essentiels
- Dans les exploitations à problèmes (antécédents de toxicose, modification du régime alimentaire des truies, truies hyperprolifiques, syndrome d'hypogalactie, ...), les



porcelets peuvent recevoir une injection de vitamine E (10 à 20 mg) un jour avant l'administration de fer. Les truies doivent être complétées de manière optimale et continue en vitamine E. Il est recommandé de compléter l'aliment en vitamine E (50 UI/kg) et en selenium (1 ppm) pendant la gestation

- Une administration correcte du fer avec une aiguille de taille optimale est également très importante. Le produit doit être injecté lentement
- Il est important de respecter les conditions de stockage et la date de péremption des produits à base de fer afin de minimiser les risques d'augmentation du taux de fer libre.

# Deuxième partie : construction d'une campagne marketing sur la base des études de marché et d'efficacité de FORCERIS™

---

Précédemment nous avons proposé différentes solutions de lutte contre la coccidiose et l'anémie chez le porcelet. Ceva Santé Animale propose un produit, FORCERIS™, combinaison de toltrazuril et de gleptoferron pour prévenir le porcelet de ces deux pathologies. Dans cette deuxième partie, nous présenterons les caractéristiques de la combinaison de toltrazuril et de gleptoferron développée par Ceva Santé Animale, FORCERIS™. Grâce à une étude de marché, une analyse concurrentielle, nous chercherons à comprendre le positionnement de FORCERIS™ sur le marché des anticoccidiens et du fer et de construire une campagne marketing en conséquence. Nous avons conscience que les principales priorités de tout éleveur porcin concernant un traitement entrant sur le marché sont l'efficacité, la sécurité et le prix. Nous creuserons donc ces points tout particulièrement et nous nous appuyerons sur ces derniers pour tenter de différencier FORCERIS™ de ses concurrents.

## 1. Caractéristiques du produit

FORCERIS™ est un produit injectable à base de toltrazuril mis sur le marché pour une utilisation entre le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>ème</sup> jour de vie (24 à 96 heures).

La coccidiose est l'une des maladies les plus coûteuses en production porcine. Les pertes économiques associées à la coccidiose chez le bétail sont principalement dues à une altération des performances, à un retard de croissance, à la mortalité et au coût du traitement. (Shrestha *et al.*, 2015b) Elle est moins fréquente et moins grave chez les porcelets plus âgés et récemment sevrés (Stuart *et al.*, 1982). La coccidiose est présente dans tous les pays.

La plupart des producteurs ne peuvent pas supporter de telles pertes de production. Pour rappel, une fois que les oocystes sont ingérés, les parasites se multiplient rapidement et endommagent la muqueuse intestinale, entraînant des diarrhées et une capacité d'absorption réduite.

Le toltrazuril a une efficacité reconnue dans le traitement et la prévention de la coccidiose clinique causée par *Cystoisospora suis* chez les porcelets nouveau-nés, lorsqu'il est administré entre le 3<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour de vie à une dose orale unique de 20 mg/kg de poids vif, dose recommandée dans la majorité des produits administrés par voie orale.

Le gleptoferron est une forme de fer de grande qualité, fournissant une supplémentation en fer optimale aux porcelets nouveau-nés. L'administration systématique de 200 mg de fer est reconnue comme un moyen efficace de prévention de l'anémie ferriprive chez les porcelets.

FORCERIS™ s'administre à une dose fixe de 1,5mL pour tous les porcelets : 200 mg de fer associé à 45 mg de toltrazuril par porcelet, soit une concentration de 30 mg de toltrazuril et de 133 mg de gleptoferron par ml de FORCERIS™.

Cette dose est basée sur :

- une dose de fer recommandée de 200 mg/porcelet quel que soit son poids
- l'administration de la dose minimale recommandée de 15 mg/kg de toltrazuril aux porcelets ayant un poids entre 0,9 et 3 kg

Une dose fixe, exprimée en mg/animal au lieu de mg/kg de poids vif permet de faciliter à la fois l'observance du traitement et la gestion du troupeau, sur la base de l'approche suivante :

Dans l'industrie porcine, les premiers jours après la mise bas sont une période critique en termes de calendrier et de gestion.

Ceci est particulièrement vrai pour les lignées hyperprolifiques avec un nombre élevé de porcelets par portée (et parfois une viabilité et un poids de naissance inférieurs). De nombreuses manipulations et interventions ont lieu pendant la période néonatale (soins du cordon ombilical, époutage des dents, caudectomie, castration des mâles, traitement des porcelets écrasés ou écartés) ainsi que la gestion des truies après la mise bas.

Cela laisse très peu de temps pour s'occuper de chaque porcelet individuellement.

En raison de la grande variabilité du poids à la naissance, de la croissance postnatale et de la prise de poids quotidienne importante, il faut peser les porcelets pour calculer la dose précise de tout médicament exprimée en mg/kg afin de se conformer au RCP (en annexe). Les doses de traitement exprimées en mg/animal sont donc plus appropriées.

Ceci signifie que 1,5 ml de FORCERIS™ est administré durant les 3 premiers jours de vie du porcelet (entre 24h et 96 heures après la naissance). Sur la base de toutes les données disponibles, il est recommandé d'utiliser FORCERIS™ le deuxième jour de la vie du porcelet. Dans la pratique, il devrait être administré aux animaux âgés de 48 à 72 heures. Ce moment minimise tout effet négatif possible de la carence en fer tout en permettant une bonne absorption du toltrazuril et une protection contre la coccidiose.

Simultanément, il faut garantir au porcelet nouveau-né un apport maximal de colostrum, une interaction sociale avec ses compagnons de portée et un apport suffisant en énergie et en antioxydants.

## **2. Analyse du marché et stratégie de positionnement de FORCERIS™**

### **A. Le marché du fer**

Le fer injectable est un marché en croissance. Il a atteint 71 millions d'euros en 2017 dans le monde. Les trois principales régions géographiques sont l'Asie, NAPAC (Europe, Amérique du Nord, Pacifique) et l'Union Européenne, qui représentent ensemble environ 88% du marché total avec plus de 36%, 30% et 22% des parts de marché respectivement. En Asie, cette valeur

est basée sur des estimations, en raison du manque de données disponibles, avec une présence importante de concurrents locaux. Enfin, les marchés LATAM (Amérique latine) et AMEET (Afrique, Moyen Orient, Europe de l'Est, Turquie) représentent respectivement 6% et 4% des parts de marché.

Le tableau 8 suivant synthétise les résultats précédemment donnés.

**Tableau 8 : Marché mondial du fer injectable (2014-2017) (Source : CEESA, Kleifmann, Veterindustria AIEMVP, Vetindex, GfK, données internes)**

Zone		Ventes K€ 2014	Ventes K€ 2015	Ventes K€ 2016	Ventes K€ 2017
Asie	Chine	19000	19500	20700	22000
	Autres pays	3381	3471	3501	3670
<b>Total Asie</b>		22381	22971	24201	25670
NAPAC	US	18600	18700	19000	19500
	Autres pays	1190	1235	1460	1550
<b>Total NAPAC</b>		19790	19935	20460	21050
<b>Total Europe</b>		11621	13400	15110	16150
LATAM	Brésil	2485	3012	3115	3675
	Mexique	543	731	665	746
	Autres pays	593	646	667	405
<b>Total LATAM</b>		3621	4389	4447	5126
AMEET	Russie	2184	2338	2490	2513
<b>Total AMEET</b>		2816	3154	3172	3235
<b>TOTAL</b>		60229	63849	67390	71231

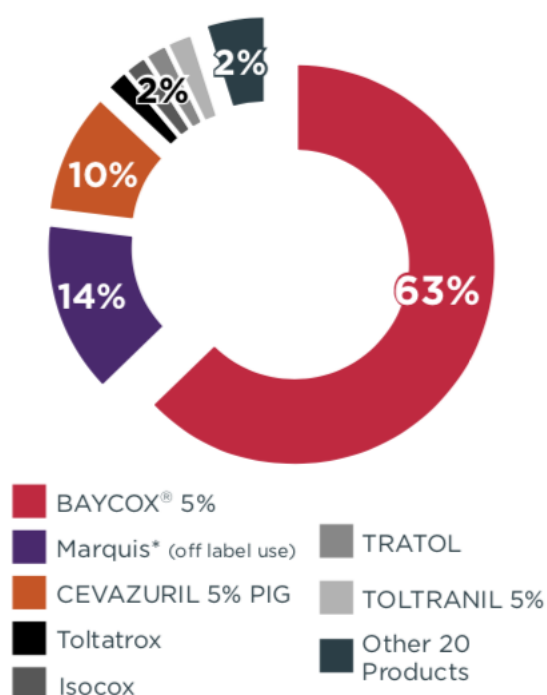
## **B. Le marché du toltrazuril**

Le marché du toltrazuril représente 50 millions d'euros en 2017. BAYCOX® représente 63% du marché total et est clairement établi comme le principal concurrent de FORCERIS™ sur le marché de toltrazuril, comme le montre la figure 27. Le tableau 9 détaille les tailles de marché par année selon les zones géographiques.

**Tableau 9 : Marché mondial du toltrazuril par région (2015-2017). (Source Ceesa, données internes Ceva)**

Zone	M€ 2015	M€ 2016	M€ 2017
UE	13,49	14,39	15,1
Asie	12	14	16,5
NAPAC	9	12	12,5
LATAM	6,32	6,12	6
AMEET	2,76	2,68	2,60
<b>Total</b>	<b>43,57</b>	<b>49,19</b>	<b>52,7</b>

**Figure 27 : Marché du toltrazuril par produit (2017). (Source : Ceesa, données internes Ceva)**



La figure 27 comprend le produit MARQUIS® (Bayer), vendu uniquement aux États-Unis. C'est un médicament antiprotozoaire contenant du ponazuril, largement utilisé chez le porc hors AMM.

### C. Le marché fer + toltrazuril

Depuis 2015, Bayer a lancé un produit combiné à base de fer et de toltrazuril (BAYCOX Iron®), administré par voie orale. Le produit a été lancé au Brésil et au Mexique. Leurs ventes sont faibles, comme le montre le tableau 10, mais ils pourraient gagner des parts de marché.

**Tableau 10 : Marché mondial du toltrazuril + fer (Source : Ceesa, données internes Ceva en millier d'euros)**

<b>Produit</b>	<b>Pays</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
BAYCOX® (fer oral)	Argentine			20
	Brésil	150	223	247
	Mexique	59	96	20
	Corée du Sud			202
<b>Total</b>		<b>209</b>	<b>319</b>	<b>489</b>

Le tableau 11 synthétise l'environnement concurrentiel de FORCERIS™ dans le monde.

**Tableau 11 : Environnement compétitif de FORCERIS (Ceva)**

<b>Produit</b>	<b>Avantage compétitif</b>	<b>Vulnérabilité</b>
BAYCOX®	Produit de référence pour le traitement de la coccidiose	Traitement oral Seul traitement contre la coccidiose, pas de combo Pas de commentaire dans les indications du produit à propos de la réduction de l'excrétion d'oocystes
BAYCOX Iron®	Combinaison de fer et de toltrazuril par traitement oral BAYCOX® est le produit de référence sur le marché du toltrazuril	Traitement oral Absorption du fer peut être insuffisante provoquant de l'anémie subclinique Administration difficile
Génériques du toltrazuril	Positionnement avec un prix très bas	Traitement oral Pas de combo Adhésion du marché faible et pas de service de support vétérinaire
UNIFERON®	Distribution mondiale Marque leader du fer injectable Bonnes données techniques (absorption, PK/PD)	Traitement de fer injectable seul PK/PD avec Cmax et Tmax inférieures à FORCERIS™ Pas d'équipe support Pharmacosomes dans les pays Peu de présence sur le marché car utilise principalement les distributeurs et c'est le seul produit de la compagnie
Gleptoferron fer injectable	Positionnement faible prix Fer bien absorbé Bonne données PK/PD	Traitement de fer injectable seul (pas de combo)

### **3. Identification des bénéfices de FORCERIS™**

#### **A. Efficacité**

##### **a. Efficacité générale**

FORCERIS™ a complètement éliminé l'excrétion d'oocystes dans une étude expérimentale (Joachim *et al.*, 2018) et a fortement réduit l'excrétion d'oocystes dans les conditions terrain dans le cadre d'une étude multicentrique européenne. Cette étude a été réalisée par les filiales de Ceva, l'équipe marketing au siège dont je faisais partie a centralisé et interprété les résultats. Nous allons détailler les résultats cette étude qui a pour objectif de démontrer l'efficacité de FORCERIS™ sur la prévention de la coccidiose et sur la prévention de l'anémie chez les porcelets.

L'étude de terrain multicentrique a été réalisée dans 3 pays différents (Espagne, France et Allemagne) afin d'évaluer l'efficacité de FORCERIS™ dans des conditions de terrain réelles, en comparant les groupes de traitement à des témoins non traités. Dans chaque pays, les



exploitations ont été sélectionnées sur la base de récents antécédents de *C. suis* : l'excrétion d'oocystes ou des signes cliniques tels que diarrhée jaune crème à partir de 7-21 jours, avec ou sans traitement préventif (anticoccidiens, par exemple le toltrazuril) dans les 2 mois précédant l'étude.

- **Matériel et méthodes**

Sur chaque ferme, au moins 6 truies par lot ont été sélectionnées.

Au total, 122 truies ont été sélectionnées et randomisées. 1545 porcelets ayant un statut clinique normal ont été inclus dans l'étude. Le premier jour d'étude (jour 1) a été défini comme 24h après la naissance.

Les porcelets sélectionnés ont été répartis au hasard (en fonction de la taille de la portée au jour 0 (0-24 heures), c'est-à-dire le jour de la naissance) dans l'un des quatre traitements exposés dans le tableau 12.

Les porcelets sélectionnés proviennent de 122 portées différentes. La taille de la portée varie de 10 à 21 porcelets nés vivants. Des groupes de 1508 porcelets ont été traités par voie intramusculaire afin d'évaluer l'effet du traitement par FORCERIS™. Les porcelets du groupe témoin ont été traités uniquement avec du GLEPTOSIL®, spécialité contenant 200 mg/mL de gleptoferron. Une évaluation a été faite tous les jours de traitement au cours de l'étude (jour 1 : 24 à 48 heures, jour 2 : 48 à 72 heures, jour 3 : 72 à 96 heures).

**Tableau 12 : Groupes de traitement de l'étude multicentrique (Ceva)**

FORCERIS™ jour 1 (n=266)	FORCERIS™ jour 2 (n=253)	FORCERIS™ jour 3 (n=242)	Témoin jour 1 (n=747)
Une injection de 1,5 mL/porcelet au jour 1 (24-48h après la naissance)	Une injection de 1,5 mL/porcelet au jour 2 (48-72h après la naissance)	Une injection de 1,5 mL/porcelet au jour 3 (72h-96h après la naissance)	Une injection de 1 mL/porcelet de GLEPTOSIL® au jour 1 (24-48h après la naissance)

*Évaluation de l'efficacité*

Les critères d'évaluation de l'efficacité sont synthétisés dans le tableau 13.

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité du toltrazuril sont les suivants :

- Prévention de l'excrétion d'oocystes
- Signes cliniques liés à la coccidiose (% de porcelets souffrant de diarrhée)
- Excrétion d'oocystes du jour 4 de l'étude au jour 21 : évaluée par l'aire sous la courbe
- Gain quotidien moyen de poids corporel jusqu'au jour 14 et 21 de l'étude (poids corporel au jour 0 utilisé comme base)

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité du fer sont :

- La prévention de l'anémie, définie comme le pourcentage de porcelets anémiques (Hb <80 g/L selon le Conseil national de recherches, 2012) aux jours 10 de l'étude. Le jour 10 a été choisi car on estime que les porcelets ont suffisamment de réserves de fer pour les 3 à 7 premiers jours de vie seulement
- Pourcentage de porcelets présentant une anémie (c'est-à-dire dont l'Hb<80 g/L) au jour 21
- Niveaux d'hémoglobinémie au jour 10 et 21 de l'étude

**Tableau 13 : Détails de critères d'évaluation de l'efficacité de FORCERIS™ (Ceva)**

Critères	Commentaires	Fréquence
Nombre d'oocystes (OPG : œufs par gramme)	Les oocystes ont été dénombrés grâce à la technique de McMaster	Jours 4, 7, 9, 11, 17 et 21 de l'étude
Score fécal	1 : ferme, 2 : pâteux, 3 : semi-liquide, 4 : liquide (3 et 4 considérés comme de la diarrhée)	Jours 4, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19 et 21 de l'étude
Signes extérieurs de diarrhée	Présence ou absence	Jours 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 et tous les jours du jour 22 jusqu'au sevrage, jour 28 de l'étude
Poids vif		Jours 0, (1, 2, 3 pour le traitement), 14 et 21 (et 28 si les porcelets ne sont pas sevrés) de l'étude
Prélèvement sanguin	Niveau d'hémoglobine	Jours 10 et 21 de l'étude
Observation clinique	Effets secondaires enregistrés	Tous les jours du jour 0 au jour 28 de l'étude
Tolérance locale	Examination du site d'injection	Tous les jours du jour 2 de l'étude au jour 6

### *Évaluation de la sécurité*

Les critères de sécurité sont l'incidence des réactions locales au site d'injection du jour d'étude 2 au jour 6 et la survenue des effets indésirables au cours du suivi de l'étude.

- **Résultats**
  - Prévention de l'excrétion d'oocystes

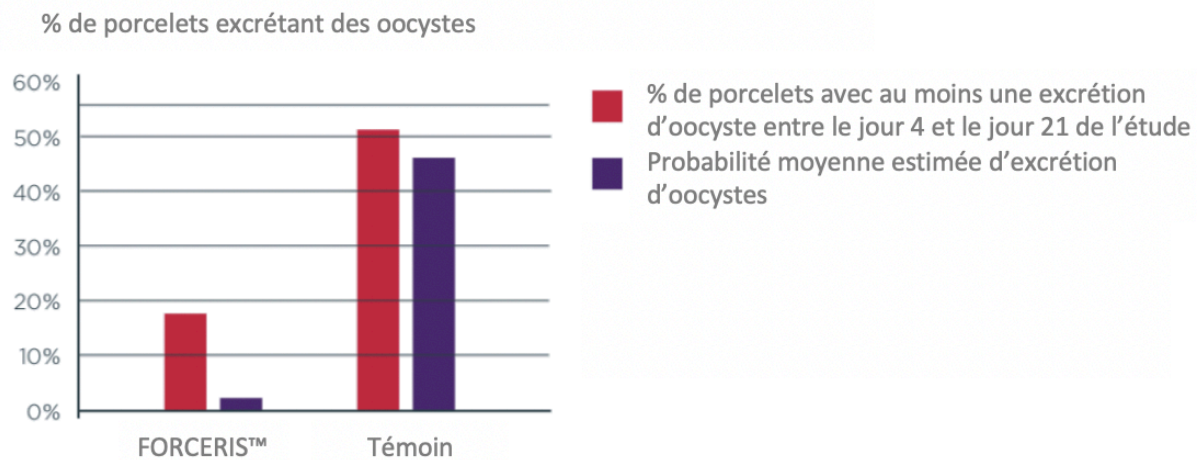
Il y a significativement moins d'excrétion dans le groupe FORCERIS™ par rapport au groupe témoin : 17,4% dans le groupe FORCERIS™ contre 51,3% dans le groupe témoin comme montré dans le tableau 14.

Les résultats selon les différents moments d'injection n'ont eu aucun effet sur l'efficacité de FORCERIS™ avec 18,2%, 15,8% et 18,1% des porcelets présentant au moins une excrétion d'oocystes au jour 4 de l'étude après injection respectivement au jour 1, 2 ou 3 de l'étude.

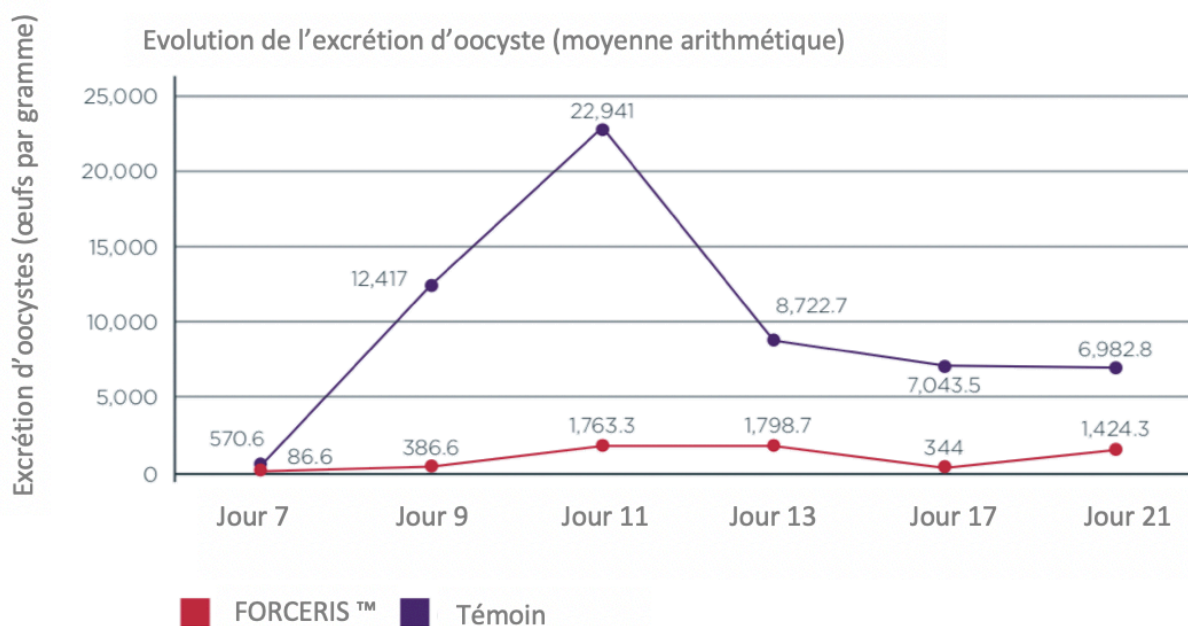
**Tableau 14 : Pourcentage de porcelets ayant au moins un oocyste excrété entre le jour 4 et le jour 21 de l'étude (Ceva)**

	FORCERIS™ (n=731)	Témoin (n=700)	Résultats statistiques
N'importe quel jour de traitement			Effets du traitement : p=0,0001  Effet de l'élevage : p<0,0001
% (n)	17,4% (116)	51,3% (335)	
n manquants (Nombre de porcelets n'ayant pas eu de mesure)	64	47	

**Figure 28 : pourcentage de porcelets excréant des oocystes pendant l'étude (Ceva)**



**Figure 29 : Evolution de l'excrétion d'oocyste pendant l'étude (Ceva)**



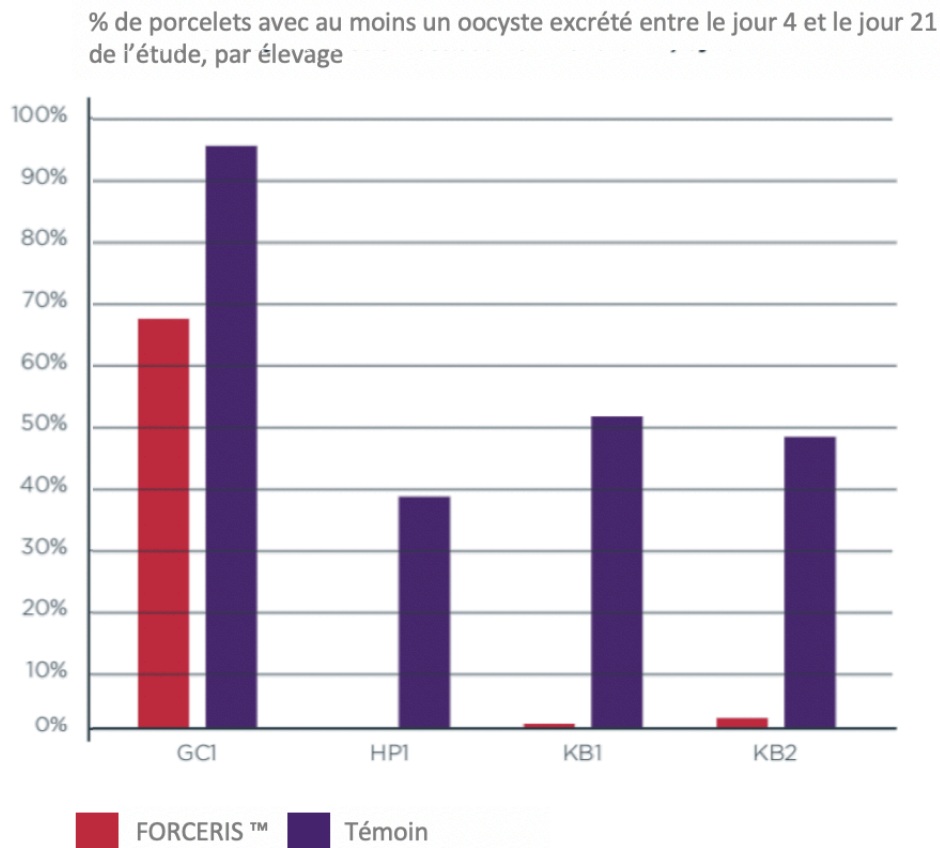
La supériorité de FORCERIS™ a été prouvée dans tous les élevages comme le montrent les figures 28 et 29.

Le tableau 15 et la figure 30 détaillent les résultats par élevage.

**Tableau 15 : pourcentage d'excrétion d'oocystes par élevage (Ceva)**

Élevage	Paramètres	FORCERIS™	Témoin
GC1	Nombre d'animaux	172	174
	% (n) excrétion d'oocystes	67,5% (110)	97,0% (160)
	n manquants	9	9
HP1	Nombre d'animaux	113	100
	% (n) excrétion d'oocystes	0% (0)	38,5% (35)
	n manquants	15	9
KB1	Nombre d'animaux	130	134
	% (n) excrétion d'oocystes	1,0% (1)	51,7% (61)
	n manquants	25	16
KB2	Nombre d'animaux	174	170
	% (n) excrétion d'oocystes	2,4% (4)	48,4% (78)
	n manquants	9	9

**Figure 30 : Pourcentage d'excrétion d'oocystes par élevage (Ceva)**



La ferme GC1 (Espagne) était fortement infectée par la coccidiose : 97,0% (160) des porcelets du groupe témoin excrétaient au moins une fois des oocystes au cours de la période de l'étude, tandis que les pourcentages variaient de 38,5% à 51,7% dans les autres fermes. Cela peut expliquer le pourcentage important de porcelets excréétant des oocystes dans le groupe traité par FORCERIS™.

- Pourcentage de porcelets présentant une diarrhée

La différence est significative entre le groupe FORCERIS™ et le groupe témoin : 0% à 24,1% des porcelets présentaient une diarrhée (pendant au moins une journée) dans le groupe FORCERIS™ contre 40,5% dans le groupe témoin ( $p = 0,0001$ ) comme le montre le tableau 16. (Note importante : aucune recherche d'éventuels agents pathogènes entériques n'a été réalisée, tous les signes de diarrhée ne peuvent sans doute pas être attribués à *C. suis*).

**Tableau 16 : Pourcentage de porcelets présentant au moins un épisode de diarrhée entre le jour 4 et le jour 21 de l'étude (Ceva)**

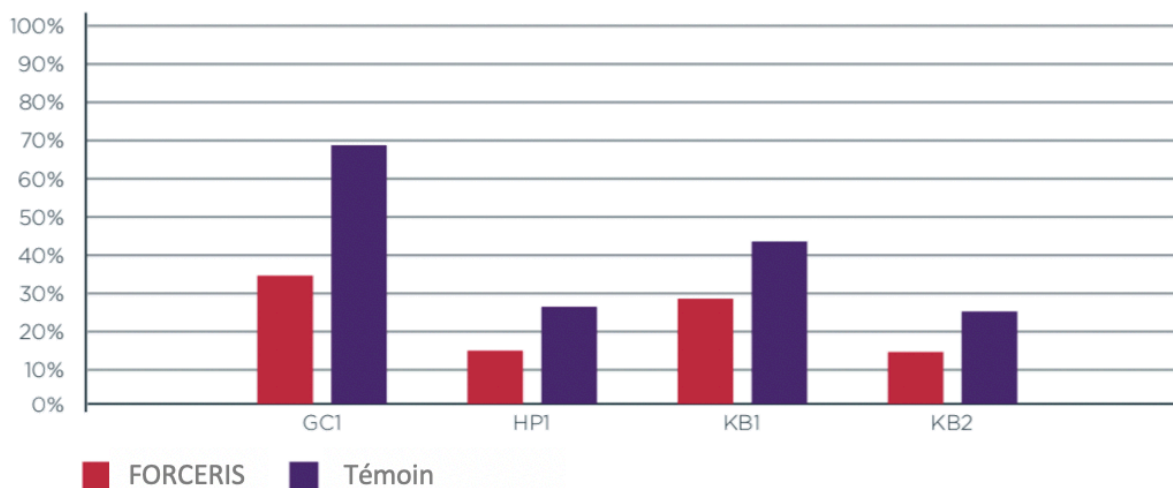
	FORCERIS™ (n=731)	Témoin (n=700)	Résultats statistiques
N'importe quel jour de traitement			Effets du traitement : p=0,0001 Effet de l'élevage : p<0,0001
% (n)	17,4% (116)	51,3% (335)	
n manquant	64	47	

Les résultats selon les différentes périodes d'injection ne montrent pas de différence d'efficacité de FORCERIS™ : 24,3%, 21,7% et 26,4% des porcelets présentant au moins un jour de diarrhée après une injection au jour 1, 2 et 3, respectivement.

Le modèle a montré une différence significative entre le groupe traité par FORCERIS™ et le groupe témoin (p <0,0001) avec des résultats d'efficacité différents selon les fermes. Cependant, la supériorité a été démontrée dans toutes les exploitations individuellement comme le montrent le tableau 17 et la figure 31.

**Figure 31 : Pourcentage de porcelets avec au moins un épisode de diarrhée pendant la durée de l'étude, résultat par élevage (Ceva)**

% de porcelets avec au moins un épisode de diarrhée entre le jour 4 et le jour 21 de l'étude, par élevage



**Tableau 17 : Pourcentage de porcelets avec au moins un épisode de diarrhée pendant la durée de l'étude, résultat par élevage (Ceva)**

Élevage	Paramètres	FORCERIS™	Témoin
GC1	Nombre d'animaux	172	174
	% (n) non	66,1% (109)	30,9% (50)
	% (n) oui	33,9% (56)	69,1% (112)
	n manquants	7	12
HP1	Nombre d'animaux	113	100
	% (n) non	85,7% (96)	73,7% (73)
	% (n) oui	14,3% (16)	26,3% (26)
	n manquants	1	1
KB1	Nombre d'animaux	130	134
	% (n) non	72,0% (90)	57,0% (73)
	% (n) oui	28,0% (35)	43,0% (61)
	n manquants	5	6
KB2	Nombre d'animaux	174	170
	% (n) non	86,5% (148)	74,9% (125)
	% (n) oui	13,5% (23)	25,1% (42)
	n manquants	3	3

L'excrétion d'oocystes dans le groupe FORCERIS™ a été observée pendant une période plus courte et était significativement inférieure par rapport au groupe témoin :

- La période moyenne d'excrétion des oocystes était de 0,6 jour dans le groupe FORCERIS™ et 1,7 jours dans le groupe témoin (avec 20 porcelets excréteurs pendant 6 jours ou plus)
- L'aire sous la courbe (évaluation quantitative) était significativement réduite dans le groupe FORCERIS™

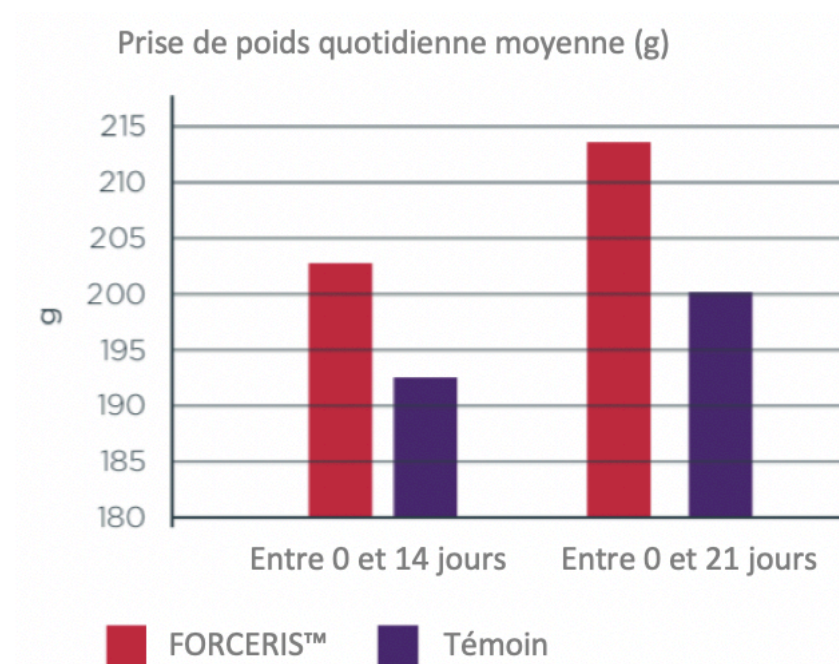
Dans la ferme GC1, où le taux d'infection était très élevé, l'intensité de l'excrétion était significativement réduite chez les porcelets traités par FORCERIS™ par rapport au groupe témoin, avec une aire sous la courbe de 29,9 (vs 69,1) et une période moyenne d'excrétion de 1,8 jours (contre 3,5 jours). Malgré le fort pourcentage de porcelets traités par FORCERIS™ présentant une excrétion d'oocystes, FORCERIS™ permet de diminuer significativement cette excrétion.

La supériorité de FORCERIS™ a été démontrée statistiquement pour le gain de poids corporel du jour 0 au jour 14 ( $p = 0,0335$ ) et du jour 0 au jour 21 ( $p = 0,0043$ ) comme le montrent le tableau 18 et la figure 32.

**Tableau 18 : Gain de poids moyen chez les porcelets de l'étude (Ceva)**

Paramètre	FORCERIS™ (n=586)	Témoin (n=574)	Résultats statistiques
Prise de poids quotidienne entre le jour 0 et le jour 14 (g)			p = 0,0335
Moyenne	202,8 (74,3)	192,6 (71,1)	
Min, Max	16,9, 435	30, 392,9	
n manquants	28	34	
Prise de poids quotidienne entre le jour 0 et le jour 21 (g)			p = 0,0043
Moyenne	213,7 (77,3)	200,1 (72,9)	
Min, Max	34,8, 453,3	21,4, 404,8	
n manquants	52	47	

**Figure 32 : Gain de poids moyen chez les porcelets de l'étude (Ceva)**



- Prévention de l'anémie

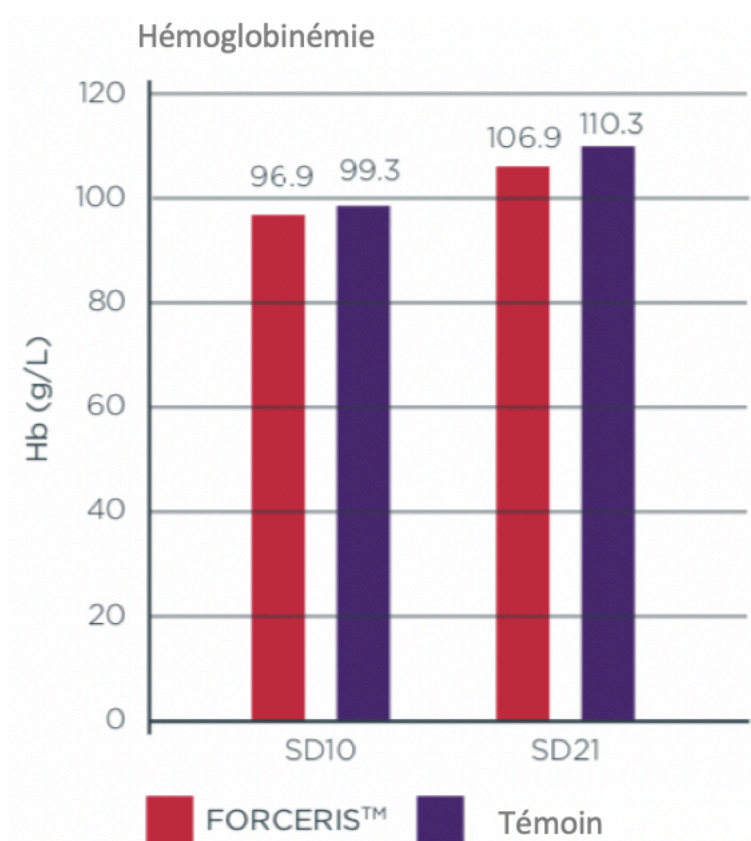
En ce qui concerne les taux d'hémoglobine, les résultats du groupe FORCERIS™ étaient similaires à ceux du groupe de référence traité avec le produit à base de fer GLEPTOSIL®.

Le pourcentage de porcelets présentant une anémie était de 6% dans le groupe FORCERIS™ et de 4,5% dans le groupe témoin.

Des taux similaires d'hémoglobinémie ont été observés dans les deux groupes aux jours 10 et 21 de l'étude, avec une moyenne de 96,9 g/L et 106,9 g/L chez les porcelets traités par FORCERIS™, comparativement à une moyenne de 99,3 g/L et de 110,3 g/L dans le groupe témoin respectivement, comme le montre la figure 33.



**Figure 33 : Hémoglobinémie des porcelets aux jours 10 et 21 de l'étude (Ceva)**



Le traitement par FORCERIS™ a fourni une supplémentation complète et efficace en fer parfaitement comparable au traitement en monothérapie par le produit GLEPTOSIL®, Ceva.

La qualité élevée de FORCERIS™ a été confirmée au jour 21 de l'étude pour la prévention de l'anémie, avec seulement 1,6% de porcelets du groupe FORCERIS™ présentant une Hb <80 g/L, contre 2,2% dans le groupe témoin.

### Conclusions

- L'efficacité d'un traitement intramusculaire unique par FORCERIS™ (1,5 mL/animal) à l'âge de 1, 2 ou 3 jours pour prévenir l'anémie chez les porcelets a été démontrée par rapport à l'administration de GLEPTOSIL®. Il peut être considéré comme aussi efficace que le produit de référence sur le marché
- FORCERIS™ est très efficace dans la prévention de l'excrétion d'oocystes et des signes cliniques (diarrhée) de la coccidiose par rapport aux témoins négatifs, avec un nombre significativement inférieur de porcelets ayant au moins une excrétion d'oocystes, un nombre d'excrétions d'oocystes inférieur et une période d'excrétion plus courte
- On a constaté que FORCERIS™ était particulièrement efficace dans la réduction d'excrétion d'oocystes. Cette efficacité a été confirmée dans les élevages fortement contaminés par les coccidies, presque tous les porcelets excrétaient des oocystes au début de l'étude

- FORCERIS™ a entraîné une prise de poids quotidienne supérieure à celle des porcelets non traités dans des conditions de terrain (exposés à la coccidiose)
- FORCERIS™ est sans danger et bien toléré par les porcelets lorsqu'il est administré tel que recommandé dans les conditions du terrain

### ***b. Efficacité comparative***

Nous allons maintenant présenter les études comparant l'efficacité de FORCERIS™ à celle d'un produit de référence pour le toltrazuril (BAYCOX®, Bayer). Cette étude a été faite par les équipes Ceva. L'équipe marketing au siège, dont je faisais partie l'a utilisée pour construire la campagne marketing de FORCERIS™.

#### **○ Matériel et méthodes**

L'étude clinique a été réalisée selon une configuration expérimentale parallèle, randomisée et à l'aveugle, comparant l'efficacité de :

- Groupe A : FORCERIS™ (45 mg de toltrazuril par injection intramusculaire par porcelet) administré le jour 2 de l'étude (> 24 h).
- Groupe B : supplémentation en fer à base de fer-dextran (UNIFERON®) par voie intramusculaire pendant le jour 2 d'étude et traitement anticoccidien oral (toltrazuril 20 mg/kg ; BAYCOX®) au jour 4 d'étude (>72 h)
- Groupe C : groupe témoin négatif (uniquement des suppléments en fer à base de fer-dextran (UNIFERON®) par voie intramusculaire au jour 2 de l'étude)

Comme le montre le tableau 19.

**Tableau 19 : Composition des groupes de l'étude (Ceva)**

<b>Groupe</b>	<b>Description</b>	<b>Nombre de porcelets au début de l'étude</b>	<b>Nombre de porcelets à la fin de l'étude</b>	<b>Traitement</b>
A	FORCERIS™	17	13	1,5 ml (dose fixe)
B	BAYCOX® (+Fe)	13	12	Fer injectable 1 ml (dose fixe) UNIFERON® Pharmacosmos  20 mg/kg PV
C	Control (+Fe)	12	10	Fer injectable, 1 ml (dose fixe)

Quatre animaux furent sacrifiés pour prélèvement de tissus, deux au jour 7 et deux au jour 15.

La visite d'inclusion (jour 1 d'étude) a été réalisée dans les 12 heures suivant la mise bas. Seuls les porcelets en bonne santé dont le poids corporel était supérieur à 900 g ont été inclus dans l'étude. Au total, 42 animaux ont été inclus et randomisés.

Au troisième jour de vie (jour 3 d'étude), les porcelets de tous les groupes (A, B, C) ont reçu une dose unique d'environ 1 000 oocystes sporulés d'une souche de laboratoire de *Cystoisospora suis* (Wien-I).

La texture des matières fécales a été notée le jour de l'infection, au jour 3 et quotidiennement à partir du jour 7 jusqu'au jour 20 de l'étude. Le tableau 20 et la figure 34 décrivent le système de notation fécale.

**Tableau 20 : Système de notation fécale**

Consistance fécale	Score fécal
Ferme	1
Pâteux	2
Semi-liquide	3
Liquide	4

Les notes 3 et 4 sont considérées comme de la diarrhée.

**Figure 34 : score fécal**



D'autres agents pathogènes entériques potentiels en cas de diarrhée ont été recherchés au cours de l'étude et dans les deux groupes de traitement.

Pour la détermination quantitative du nombre d'oocystes (oocystes par gramme de matières fécales, OPG), des échantillons de matières fécales ont été prélevés quotidiennement par voie rectale du jour 7 au jour 20 de l'étude et traités. La numération des oocystes a été réalisée par autofluorescence et, en cas d'échantillons positifs, par une méthode de comptage de McMaster.

Tous les porcelets ont été pesés le jour de la naissance (jour 1 de l'étude) pour inclusion ou exclusion et randomisation. Les porcelets du groupe B ont été pesés le jour du traitement (jour 4 de l'étude) et leur poids a été utilisé pour calculer les doses de traitement individuelles. Ensuite, les porcelets ont été pesés au jour 8, 15, 22 et 29 de l'étude.

Les sites d'injection ont été examinés et tous les signes d'inflammation locale ont été enregistrés quotidiennement jusqu'au jour 8 de l'étude.

Les animaux du groupe B ont été traités par le produit de fer-dextran de référence (UNIFERON®, Pharmacosmos) le même jour que le groupe A, FORCERIS™. Des échantillons de sang ont été prélevés sur des porcelets (groupes A et B uniquement) au jour 2 de l'étude (avant traitement), au jour 18 et 31 au lieu de 29. Les paramètres sanguins suivants ont été évalués : hématocrite, hémoglobine, MCV, biochimie du sérum, MCH, MCHC et de fer a également été évaluée. Un examen hématologique a été réalisé dans les groupes A (FORCERIS™) et B (BAYCOX® et supplémentation en fer à base de fer-dextran, UNIFERON®, Pharmacosmos) (Laboratoire central, Département de pathobiologie, Université médecine vétérinaire de Vienne).

## ○ Résultats

### Évaluation quantitative de l'excrétion d'oocystes :

Une excrétion d'oocystes, dénombrable avec la technique de McMaster, a été observée chez 9 porcelets sur 10 du groupe témoin (C), 2 animaux du groupe BAYCOX® (B) et aucun des porcelets du groupe FORCERIS™ (A). Les animaux positifs du groupe témoin excrétaient pendant 1 à 4 jours (moyenne de 2,3 jours), alors que dans le groupe BAYCOX®, les 2 animaux positifs excrétaient respectivement pendant 1 et 2 jours. Les résultats sont synthétisés dans le tableau 21. Aucun animal du groupe FORCERIS™ n'a présenté d'excrétion.

**Tableau 21 : Excrétion comptable de McMaster (Ceva)**

Groupe		Nb de porcelets	Nb de porcelets excréteurs	% de porcelets excréteurs	Nb de jour d'échantillonnage	Nb de jour où il y a excrétion	% de jours où il y a excrétion
A	FORCERIS™	13	0	0	181	0	0
B	BAYCOX®	12	2	16,7	168	3	1,8
C	Témoin	10	9	90	140	31	22,1

La valeur maximale d'œufs par gramme (OPG) dans le groupe témoin était de 48 618 au jour 9. Dans le groupe BAYCOX®, la numération des oocystes était de 333 OPG. Dans le groupe FORCERIS™, il n'y avait pas d'oocystes.

L'aire sous la courbe (AUC) pour l'excrétion quantitative d'oocystes (OPG), le nombre de jours avec l'excrétion dénombrable avec la technique de McMaster et le nombre de porcelets ayant excrété des oocystes étaient significativement réduits dans les groupes A (FORCERIS™) et B (BAYCOX®) par rapport au groupe C (témoin), sans différence statistique entre les groupes A et B. Néanmoins, l'excrétion d'oocystes dans le groupe FORCERIS™ était totalement supprimée, de sorte que les paramètres connexes étaient meilleurs dans le groupe de traitement FORCERIS™.

### Diarrhée et score fécal :

Le score fécal moyen était supérieur à 2 dans le groupe témoin entre les jours 8 et 14 de l'étude alors que dans les groupes traités, le score moyen n'était jamais supérieur à 2. La prévalence maximale de la diarrhée était de 100% dans le groupe témoin (jours 11 et 12) avec une durée moyenne sur 5,0 jours, alors que dans le groupe B, quatre animaux présentaient une diarrhée. Trois animaux ont présenté de la diarrhée dès le premier jour et un pendant le 3<sup>ème</sup> jour (moyenne de 1,5 jours). Deux animaux du groupe FORCERIS™ ont présenté une diarrhée pendant 1 et 2 jours respectivement.

Dans les deux groupes de traitement, la diarrhée n'était probablement pas liée aux coccidies, car d'autres entéropathogènes ont été diagnostiqués et aucune excrétion d'oocystes n'a été observée dans le groupe FORCERIS™. Les résultats sont synthétisés dans les tableaux 22 et 23.

**Tableau 22 : Présence de diarrhée (scores fécaux 3 et 4) (Ceva)**

Groupe		Nombre de porcelets	Nombre de porcelets à diarrhée	% de porcelets à diarrhée	Nombre de jour d'échantillonnage	Nombre de jour où il y a à diarrhée	% de jours où il y a à diarrhée
A	FORCERIS™	13	2	15,4	181	3	1,7
B	BAYCOX®	12	4	33,3	168	6	3,6
C	Témoin	10	10	100	140	50	35,7

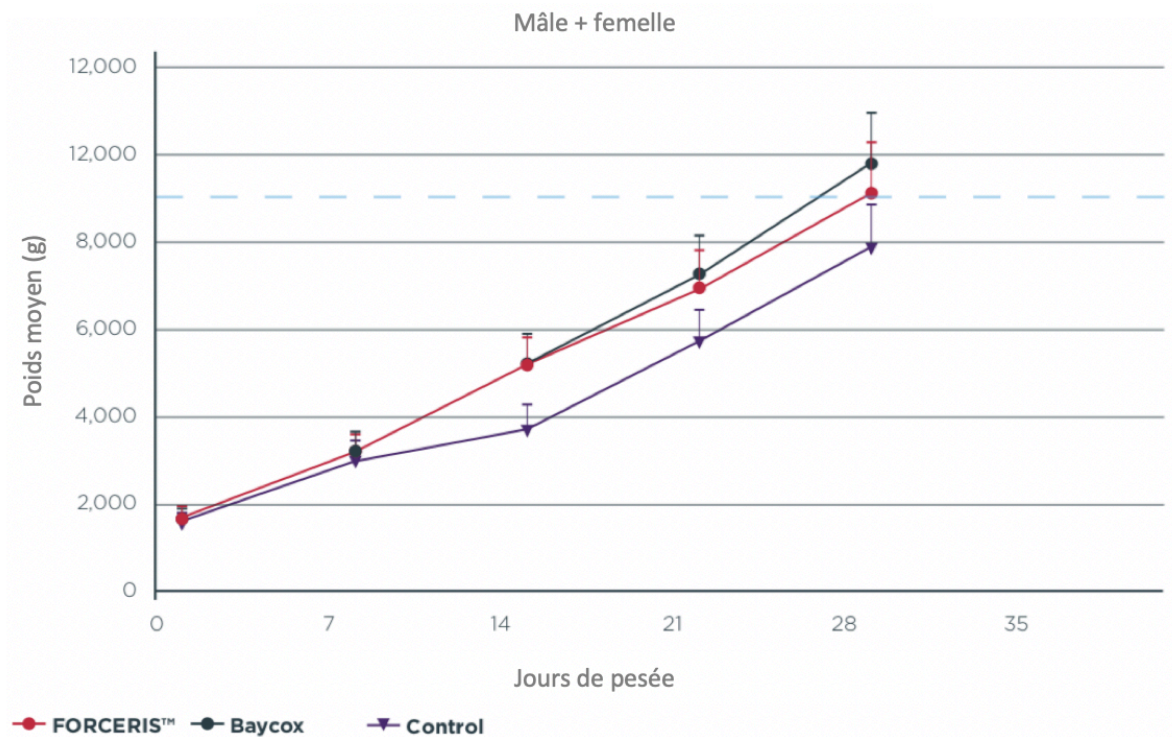
**Tableau 23 : Présence de diarrhée (score fécal 4) (Ceva)**

Groupe		Nombre de porcelets	Nombre de porcelets à diarrhée	% de porcelets à diarrhée	Nombre de jour d'échantillonnage	Nombre de jour où il y a à diarrhée	% de jours où il y a à diarrhée
A	FORCERIS™	13	1	7,7	181	1	0,6
B	BAYCOX®	12	1	8,3	168	3	1,8
C	Témoin	10	7	70	140	22	15,7

**Poids et prise de poids :**

Les poids corporels n'étaient pas significativement différents entre les groupes au jour 1 ( $p = 0,62$  dans le test de Kruskal-Wallis). La prise de poids quotidienne et la prise de poids totale de 1 à 29 jours étaient les plus faibles dans le groupe témoin en raison d'une grave diminution de la prise de poids pendant la phase aiguë de l'infection (entre 8 et 15 jours) comme le montre la figure 35. La différence entre les deux groupes de traitement n'était pas significative et n'était causée ni par l'infection par *C. suis* ni par le traitement. La raison principale était probablement le rapport différent entre les mâles et les femelles dans les deux groupes et le faible nombre d'animaux inclus dans l'étude.

**Figure 35 : Poids et prise de poids pendant l'étude des différents groupes (Ceva)**



#### **Paramètres sanguins :**

Des échantillons de sang de porcelets (groupes A et B uniquement) ont été prélevés aux jours d'étude 2 (avant traitement), 18 et 31. Les résultats sont synthétisés dans le tableau 24.

Tous les paramètres évalués du panel hématologique étaient meilleurs dans le groupe FORCERIS™ à la fin de l'essai (jour d'étude 31), démontrant ainsi un meilleur approvisionnement et une meilleure distribution du fer qui est essentiel au métabolisme des porcelets et à la production future, comme le montre les tableaux 24 et 25 et les figures 36 et 37. Six paramètres hématologiques (Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC et fer) étaient statistiquement plus élevés dans le groupe FORCERIS™ au 31<sup>ème</sup> jour (fin de l'étude) et au moment du sevrage des porcelets, à 28 jours.

**Tableau 24 : Résultats paramètres sanguins (Ceva)**

Paramètre	Jour d'étude	Moyenne				Stats
		Groupe A : FORCERIS™		Groupe C : UNIFERON®		
RBC (10 <sup>6</sup> /µl)	2	4,43	(0,74)	4,63	0,99	NS (p=0,64)
	18	5,83	(0,43)	5,73	0,43	NS (p=0,58)
	31	6,18	0,45	5,89	0,30	NS (p=0,08)
Hb (g/dl)	2	8,88	(1,60)	9,41	(2,32)	NS (p=0,58)
	18	12,23	(0,51)	11,97	(0,88)	NS (p=0,39)
	31	<b>11,30</b>	<b>(0,83)</b>	<b>10,05</b>	<b>(0,91)</b>	<b>S (p=0,002)</b>
Hct (%)	2	27,60	(4,87)	28,67	(6,12)	NS (p=0,69)
	18	38,76	(2,11)	38,30	(2,87)	NS (p=0,66)
	31	<b>35,60</b>	<b>(2,56)</b>	<b>32,18</b>	<b>(2,47)</b>	<b>S (p=0,0025)</b>
MCV (fl)	2	62,27	(1,99)	62,10	(1,40)	NS (p=0,85)
	18	66,66	(4,00)	66,96	(4,08)	NS (p=0,86)
	31	<b>57,8</b>	<b>(1,96)</b>	<b>54,59</b>	<b>(2,72)</b>	<b>S (p=0,0025)</b>
MCH (pg)	2	20,01	(0,85)	20,28	(1,38)	NS (p=0,61)
	18	21,06	(1,04)	20,92	(1,13)	NS (p=0,77)
	31	<b>18,35</b>	<b>(0,70)</b>	<b>17,06</b>	<b>(1,20)</b>	<b>S (p=0,003)</b>
MCHC (g/dl)	2	32,14	(1,28)	32,67	(2,54)	NS (p=0,57)
	18	31,59	(0,93)	31,26	(0,48)	NS (p=0,3091)
	31	31,76	(0,58)	31,22	(0,99)	NS (p=0,1096)
CHCM (g/dl)	2	29,79	(0,74)	29,70	(0,60)	NS (p=0,7938)
	18	29,48	(0,86)	29,06	(0,56)	NS (p=0,1865)
	31	<b>29,81</b>	<b>(0,69)</b>	<b>29,03</b>	<b>(0,91)</b>	<b>S (p=0,0243)</b>
Leucocytes (/µl)	2	7757	(2383)	9047	(1984)	NS (p=0,2592)
	18	9577	(3093)	8629	(2104)	NS (p=0,4041)
	31	10121	(2893)	8898	(2754)	NS (p=0,2910)
Fer (µg/dl)	2	81,94	(25,59)	79,15	(25,51)	NS (p=0,7694)
	18	<b>159,08</b>	<b>(26,58)</b>	<b>105,33</b>	<b>(41,56)</b>	<b>S (p=0,0008)</b>
	31	<b>66,46</b>	<b>(27,76)</b>	<b>41,50</b>	<b>(17,29)</b>	<b>S (p=0,0116)</b>

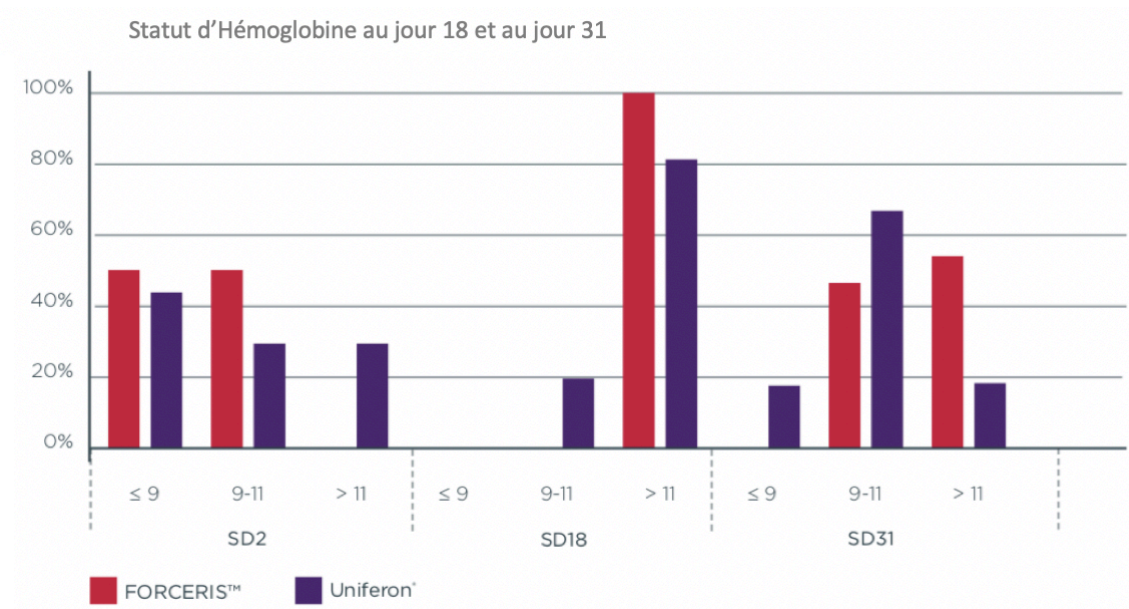
NS : non significatif S : significatif



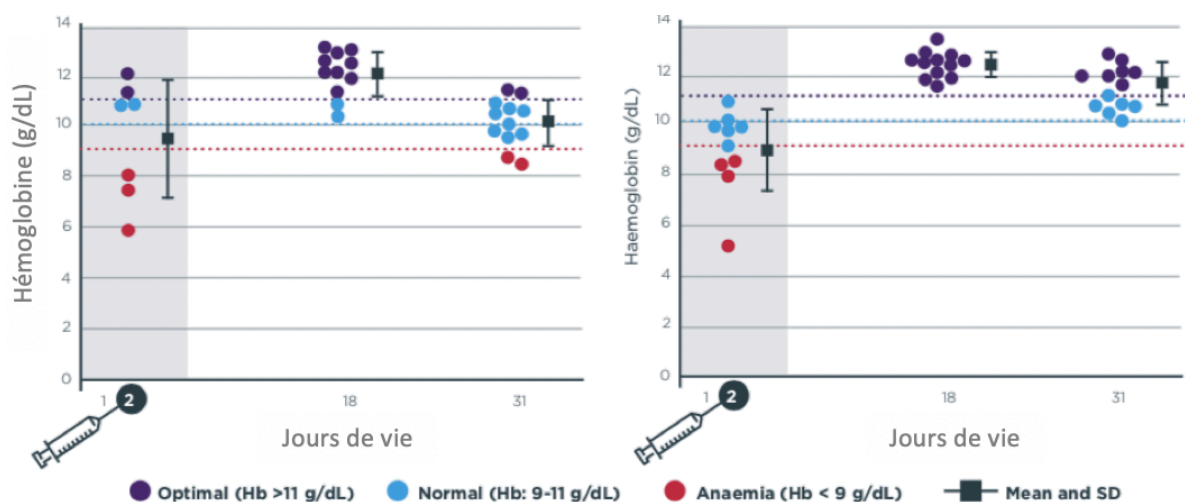
**Tableau 25 : Répartition des animaux en fonction du statut d'Hb au jour 2, 18 et 31 (Ceva)**

Groupe	Statut d'Hb au jour 2 (avant injection ; %)			Statut d'Hb au jour 18 (%)			Statut d'Hb au jour 31 (%)		
	<9	>9 & <11	>11	<9	>9 & <11	>11	<9	>9 & <11	>11
FORCERIS™	50	50	0	0	0	100	0	46,2	53,8
UNIFERON®	42,8	28,6	28,6	0	18,2	81,8	16,7	66,7	16,7

**Figure 36 : Statut d'hémoglobine (Ceva)**



**Figure 37 : Taux d'hémoglobine chez les porcelets après traitement avec FORCERIS™ ou avec un produit injectable de fer dextran (UNIFERON® 200) (Ceva)**



Tous les paramètres biochimiques du fer étaient meilleurs dans le groupe FORCERIS™ au jour 18 et 31 de l'étude comme montré dans le tableau 26. Ces paramètres sont considérés comme importants car ils sont des marqueurs précoces d'une possible anémie chez les porcelets et sont plus sensibles que l'hémoglobine.

**Tableau 26 : Paramètres biochimiques du fer (Ceva)**

Paramètres	Jour	Moyenne				Stat
		FORCERIS™		UNIFERON®		
Fer (µmol/l)	2	13,87	(4,55)	22,07	(34,95)	NS (p=0,3444)
	18	27,78	(4,76)	17,72	(6,95)	S (p=0,0003)
	31	10,54	(5,17)	6,35	(2,07)	S (p=0,0154)
Transferrine et capacité de fixation du fer (µmol/l)	2	51,32	(12,27)	58,86	(41,50)	NS (p=0,4820)
	18	79,69	(10,58)	91,40	(28,60)	NS (p=0,1812)
	31	66,53	(10,15)	78,56	(16,32)	S (p=0,0356)
Saturation de la transferrine (%)	2	28,43	(12,08)	30,64	(17,84)	NS (p=0,6890)
	18	35,47	(7,75)	21,18	(10,28)	S (p=0,0006)
	31	15,91	(7,88)	8,88	(4,88)	S (p=0,0143)

○ **Discussion**

Malgré la randomisation intra-portée, qui a provoqué une contamination environnementale élevée dans toutes les portées en raison de la présence d'animaux témoins non traités, aucun porcelet du groupe FORCERIS™ n'a excrété d'oocystes au cours de l'essai. Cela indique que le traitement est très efficace.

Dans le groupe BAYCOX®, deux porcelets étaient positifs pendant trois jours d'excrétion comptant chacun un oocyste avec la méthode quantitative de McMaster, ce qui a abouti à un OPG de 333. Il est difficile de conclure sans équivoque que ces résultats sont issus d'infections véritables. En effet, les échantillons faussement positifs dus à la coprophagie (Joyner *et al*, 1981) dans un tel contexte expérimental sont probablement faibles. L'un des deux animaux qui ont excrété des oocystes l'a fait deux jours de suite, ce qui suggère que cet individu a excrété des oocystes à cause de l'infection et non à cause de la coprophagie. De faibles taux d'excrétion d'oocystes peuvent survenir malgré le traitement par BAYCOX® (Mundt *et al*, 2007).

FORCERIS™ peut être utilisé à la fois pour le traitement métaphylactique contre l'infection par *C. suis* et pour compléter le fer nécessaire dans les premiers jours de vie pour soutenir le taux de croissance rapide, notamment en raison de l'augmentation du volume sanguin pendant les premiers jours de la vie des porcelets et pour réduire la manipulation requise des porcelets.

- **Conclusion**

L'excrétion d'oocystes a été réduite dans le groupe BAYCOX® et complètement supprimée dans le groupe FORCERIS™.

La diarrhée a également été réduite de manière significative dans les deux groupes de traitement, entraînant un gain de poids nettement meilleur. La prise de poids a été réduite au cours de la phase aiguë de l'infection (au cours de la deuxième semaine de vie) chez les animaux cliniquement atteints et présentant une diarrhée pâteuse à aqueuse.

Les deux produits sont sûrs et efficaces en cas d'une seule application.

## **B. Sécurité**

Dans la précédente étude, aucun animal n'a présenté de réaction liée au traitement nécessitant une intervention vétérinaire. Deux animaux (du groupe FORCERIS™) ont présenté un léger gonflement au site d'injection le premier jour d'observation après le traitement.

Dans la 1ère étude présentée dans cette partie, relative à l'efficacité générale du FORCERIS™, seuls trois des 761 porcelets (0,4%) ayant reçu une injection de FORCERIS™ et deux des 747 porcelets (0,3%) du groupe témoin ayant simplement reçu une injection de GLEPTOSYL® ont présenté des signes locaux.

Pour la tolérance générale de FORCERIS™, les résultats ont montré des résultats similaires entre les groupes. La mortalité générale avant le sevrage était plus faible dans le groupe FORCERIS™ (7,6%) que dans le groupe témoin (10,6%), démontrant ainsi l'innocuité générale du traitement par FORCERIS™.

Une étude a été menée pour évaluer spécifiquement la tolérance générale et locale de FORCERIS™ chez les porcelets nouveau-nés après une administration intramusculaire unique de 1 fois, 2 fois ou 3 fois de la dose maximale recommandée de 50 mg/kg de poids vif de toltrazuril et de 222 mg/kg de poids vif de fer, ce qui correspond à 1,7 ml/kg de poids vif de FORCERIS™.

La mortalité (animaux morts ou trouvés moribonds) a été observée principalement au cours des 12 jours suivant l'administration de FORCERIS™ et a affecté tous les groupes traités par FORCERIS™, une relation dose-effet étant observée. Lors de l'autopsie et de l'examen histologique, des lésions caractéristiques d'atteinte bactérienne dans des organes ou des tissus ou une septicémie ont été observées chez des animaux traités par FORCERIS™, principalement dans le groupe ayant reçu 3 fois la dose maximale. Bien que l'on puisse également suspecter un effet portée, ces infections bactériennes peuvent être liées à l'administration de fer, car une surdose de fer pourrait provoquer des infections bactériennes en stimulant la croissance et la multiplication bactériennes, en inhibant le système réticulo-endothélial (surcharge de macrophages) et/ou par des dommages directs aux cellules immunitaires (Svoboda et al., 2005).

Des numérations érythrocytaires plus faibles ont été observées dans les groupes traités avec 3 fois la dose maximale de FORCERIS™ à partir du 14<sup>ème</sup> jour. Des concentrations sanguines inférieures d'hématocrite et d'hémoglobine ont également été observées dans le groupe ayant reçu 3 fois la dose maximale par rapport au groupe témoin, ce qui pourrait être lié à des infections bactériennes.

Une deuxième étude a été menée pour évaluer la tolérance générale et locale de FORCERIS™ chez les porcelets nouveau-nés après une administration intramusculaire unique de 1, 2 ou 3 fois la dose recommandée de 45 mg/porcelet de toltrazuril et de 200 mg/jour/porcelet de fer, ce qui correspond à 1,5 ml par porcelet de FORCERIS™.

Aucune douleur à l'injection n'a été observée. Aucune réaction locale aux sites d'injection dans le groupe témoin et dans le groupe ayant reçu 1 fois la dose recommandée n'a été notée. Cinq porcelets sont morts avant la fin de l'étude, principalement au cours des 14 premiers jours suivant le traitement. Sauf un porcelet trouvé mort au jour 2 sans signe clinique préexistant, les porcelets morts ou moribonds présentaient des signes d'arthrite avant leur mort. Les principaux résultats histopathologiques suggéraient une infection bactérienne comme cause de décès. Cependant, aucun lien entre la dose et le taux de mortalité n'a été trouvé. Il n'a donc pas été possible de déterminer si ces décès étaient dus au produit ou à de mauvaises conditions de santé avant le traitement.

Une augmentation de la prévalence de l'arthrite a été observée après l'administration de FORCERIS™ à 3 fois la dose recommandée (5/10 animaux). Trois des 11 porcelets arthritiques sont morts prématurément (un dans chaque groupe traité par FORCERIS™) en raison d'une infection bactérienne. Pour les 8 autres porcelets, les signes d'arthrite étaient réversibles et duraient généralement entre 1 et 7 jours. Un effet portée peut être suspecté puisque 10 porcelets arthritiques sur 11 sont issus de 2 portées sur 5.

Une hémosidérose périportale minimale à légère consécutive à une surexposition au fer était présente dans le foie après l'administration de FORCERIS™ à 2 fois et 3 fois de la dose recommandée. Aucun autre effet indésirable n'a été détecté lors de l'examen histopathologique des organes.

Dans cette étude, une administration intramusculaire de FORCERIS™ à 1 ou 2 fois la dose recommandée a été bien tolérée chez les porcelets nouveau-nés. Une augmentation de la prévalence de l'arthrite ne peut pas être exclue après l'administration intramusculaire de FORCERIS™ à 3 fois la dose recommandée chez le porcelet nouveau-né.

La formation d'abcès a également été notée dans tous les groupes traités par FORCERIS™, bien qu'aucune relation dose-effet claire n'ait été observée.

En résumé, à 1 fois et 2 fois la dose maximale, un effet indirect de FORCERIS™ avec une augmentation de la sensibilité des animaux aux infections bactériennes chez certains porcelets en raison d'une surcharge en fer peut ne pas être exclu.

De plus, une relation dose-effet sur la tolérance a été observée après l'administration de FORCERIS™ à des porcelets nouveau-nés. Injecter trois fois la dose maximale recommandée de FORCERIS™ peut être nocif pour les porcelets nouveau-nés.

Enfin, il est reconnu que les taux de mortalité et l'incidence de l'arthrite observés dans les études chez les porcelets nouveau-nés peuvent être du même ordre de grandeur que ceux rencontrés dans des conditions pratiques dans des exploitations porcines commerciales. Cependant, il est difficile de savoir si les effets indésirables observés dans les études sont attribués à des conditions pratiques et environnementales ou sont liés au produit.

### **C. Seringabilité et paramètres physiques – étude comparative**

En raison de leur viscosité, les produits à base de fer sont difficiles à injecter et les fuites accidentelles sont courantes. Des études ont été faites en interne chez Ceva pour déterminer la capacité de seringabilité de la suspension de FORCERIS™ par rapport aux produits concurrents. L'équipe marketing au siège, dont je faisais partie l'a utilisée pour construire la campagne marketing de FORCERIS™.

FORCERIS™ est commercialisé avec une seringue premium qui facilite l'injection et permet d'administrer la bonne dose aux porcelets. Des seringues conventionnelles ont été utilisées pour l'étude suivante.

Pour les essais comparatifs, les procédures suivantes ont été effectuées :

- Les produits ont été stockés à la température ambiante et dans des conditions de températures froides (4 °C à 8 °C) afin de reproduire toutes les conditions possibles de l'élevage (optimale et en hiver)
- Les suspensions ont été secouées vigoureusement plusieurs fois pour homogénéiser la solution avant le test
- La taille de l'aiguille a été sélectionnée en fonction de la taille utilisée par les vétérinaires sur le terrain pour les porcelets d'un âge correspondant. Les mesures ont été effectuées avec des aiguilles en acier inoxydable de 0,8 mm et de 1,2 mm
- Les seringues en verre ont été remplies avec 15 ml du produit à tester. Avec le piston, tout l'air a été expulsé de la seringue
- Une pression de poids (1 kg) a été appliquée sur le piston pour expulser le liquide à tester
- Un chronomètre a été utilisé pour mesurer le temps (en secondes) nécessaire pour expulser 10 ml de produit. Tous les produits ont été testés 6 fois avec la même aiguille et le même produit frais. La moyenne et le CV (coefficient de variation) ont été calculés

Quatre produits de supplémentation en fer injectable ont été comparés à FORCERIS™:

- GLEPTOSIL®
- Complexe Iron Dextran
- PROLONGAL®
- UNIFERON®

Les résultats, exprimés en secondes, sont synthétisés dans les tableaux 29, 30, à température ambiante et 31 et 32 à 4°C.

**Tableau 29 : Seringabilité à température ambiante avec aiguille de 1,2 mm de diamètre (Ceva)**

Produit	Fer dextran (20% de fer)	PROLONGAL®	FORCERIS™	UNIFERON®
Lot n°	00712	00116	DI15003	2981609-2
Aiguille de 1,2 mm de diamètre	13,85	9,11	5,9	11,5
	15,17	12,05	5,3	16,69
	14,79	10,35	6,05	*
	14,23	10,26	5,68	11,06
	16,05	11,28	5,96	12,5
	15,27	12,51	6,10	19,1
<b>Moyenne</b>	14,89	10,93	5,83	14,17

\*la mesure n'a pas été faite car la seringue est restée bloquée

**Tableau 30 : Seringabilité à température ambiante avec aiguille de 0,8 mm de diamètre (Ceva)**

Produit	Fer dextran (20% de fer)	PROLONGAL®	FORCERIS™	UNIFERON®
<b>Lot n°</b>	<b>00712</b>	<b>00116</b>	<b>DI15003</b>	<b>2981609-2</b>
<b>Aiguille de 0,8 mm de diamètre</b>	66,59	39,10	21,41	48,78
	64,83	41,85	22,34	49,78
	65,55	39,59	23,59	*
	67,13	40,12	24,18	53,19
	64	41,25	23,45	59,69
	72,6	42,10	24,36	52,59
<b>Moyenne</b>	66,78	40,67	23,22	8,2

\*la mesure n'a pas été faite car la seringue est restée bloquée

**Tableau 31 : Seringabilité à 4°C avec aiguille de 1,2 mm de diamètre (Ceva)**

Produit	PROLONGAL®	FORCERIS™	UNIFERON®
<b>Lot n°</b>	<b>00116</b>	<b>DI15003</b>	<b>2981609-2</b>
<b>Aiguille de 1,2 mm de diamètre</b>	15,26	7,44	12,52
	14,42	6,94	13,25
	15,01	7,75	13,75
	14,26	6,99	13,35
	14,03	7,38	13,31
	13,88	7,49	13,06
<b>Moyenne</b>	14,48	7,33	13,21

**Tableau 32 : Seringabilité à 4°C avec aiguille de 0,8 mm de diamètre (Ceva)**

<b>Produit</b>	<b>PROLONGAL®</b>	<b>FORCERIS™</b>	<b>UNIFERON®</b>
<b>Lot n°</b>	<b>00116</b>	<b>DI15003</b>	<b>2981609-2</b>
<b>Aiguille de 0,8 mm de diamètre</b>	50,94	28,42	71,12
	49,49	29,53	71,81
	49,36	28,72	79,65
	50,12	27,03	76,75
	50,59	30,71	69,91
	51,48	26,75	77,12
<b>Moyenne</b>	50,35	28,53	74,39

Indépendamment de la température et du diamètre de l'aiguille, FORCERIS™ offre une meilleure seringabilité que PROLONGAL® ou UNIFERON®.

De plus, FORCERIS™ peut être appliqué dès le premier jour de vie (pour rappel, BAYCOX® peut être administré du troisième au cinquième jour de vie) et peut donc aussi être plus utile dans les cas où les infections à *C. suis* surviennent très tôt après la naissance et sont souvent sérieusement exacerbées par des infections bactériennes, telles que *C. perfringens* (Mengel *et al*, 2012). Comme vu précédemment, un traitement précoce (métaphylactique) de la coccidiose du porcelet pendant la phase prépatente de l'infection peut contrôler l'infection et améliorer de manière significative la santé du porcelet si *C. suis* est présent dans un élevage.

## **4. Construction de la campagne marketing**

### **A. Bénéfices de FORCERIS™ résultant des études cliniques**

Précédemment présentées, les études cliniques nous permettent d'identifier les bénéfices de FORCERIS™, qui sont les fondements de la construction de la campagne marketing. Nous les cartographions dans le Tableau 33.



**Tableau 33 : Bénéfices de FORCERIS™ (Ceva)**

<b>Caractéristiques</b>	<b>Bénéfices</b>	<b>Besoins de l'éleveur</b>
Unique combinaison de toltrazuril et de fer injectable	Facile et pratique pour traiter les animaux	Réduction du temps de travail et du cout du travail  Respect du bien-être animal
Meilleure seringabilité que les autres produits composés de fer	Injection facile et simple	Réduction du temps de travail et du cout du travail  Respect du bien-être animal
Temps d'attente inférieur aux autres produits oraux à base de toltrazuril	Commercialisation de la viande plus rapide possible et possibilité de vente des animaux de moins de 80 jours à l'abattoir	Marketing de la viande plus facile  Peut améliorer la rentabilité globale
Efficacité améliorée : réduction de l'excrétion d'oocystes en comparaison avec le toltrazuril oral (BAYCOX®)	Réduction de la pression infectieuse et parasitaire dans la ferme  Prévention de la coccidiose sub-clinique et des signes cliniques de diarrhée chez les porcelets	Bien-être animal amélioré  Productivité et rentabilité améliorées au long terme
Paramètres sanguins meilleurs que le fer dextran injectable (UNIFERON®)	Assure une meilleure supplémentation en fer des porcelets	Améliorer la croissance et le taux de conversion nutritif chez les porcelets
Activité contre la coccidiose à long terme	Réduction de la diarrhée due à la coccidiose même en cas de réinfection	Bien-être animal amélioré  Meilleure croissance  Meilleure productivité et rentabilité au long terme

Un des bénéfices de FORCERIS™ que nous n'avons pas évoqué dans les parties précédentes est le temps d'attente inférieur aux autres produits oraux à base de toltrazuril. En effet, FORCERIS™ a un temps d'attente de 70 jours, alors que BAYCOX® a un temps d'attente de 77 jours, soit une semaine de plus. Cette différence permet de commercialiser la viande plus rapidement, notamment celle des animaux de moins de 80 jours. Cela représente un marché qui même restreint est intéressant pour les éleveurs. Cette différence de 7 jours de temps d'attente avec son principal concurrent sécurise davantage les abattoirs et permet un meilleur marketing de la viande.

## B. Stratégie marketing

L'objectif marketing est de faire connaître rapidement FORCERIS™. Ceva Santé Animale cherche à gagner des parts de marché sur les principaux concurrents (BAYCOX® 5% et UNIFERON®) et élargir le marché mondial avec de nouveaux utilisateurs. L'objectif fixé est d'avoir au moins 30% des porcelets nouveau-nés traités avec FORCERIS™ au cours de la troisième année de lancement (lancement prévu en 2019 en Europe).

Le marché de la prévention et du contrôle de la coccidiose et de l'anémie chez les porcs s'est légèrement développé au cours des deux dernières années. C'est un marché mature, mais il existe une opportunité de gagner des clients BAYCOX® (principal concurrent) sur le marché du toltrazuril, ainsi que des clients des concurrents utilisateurs de fer en raison des avantages de FORCERIS™ précédemment exposés.

L'objectif est également d'attirer de nouveaux clients n'ayant jamais utilisé BAYCOX® ou d'autres produits à base de toltrazuril (traitement par voie orale).

Comme ce produit est indiqué pour le traitement de la coccidiose et de l'anémie, il présente des avantages par rapport au toltrazuril oral et aux fers injectables du monde entier.

Le produit :

- facilite la gestion des porcelets pendant les premiers jours de la vie,
- améliore le statut épidémiologique de la ferme en termes de coccidies, du fait de son administration à des porcelets très jeunes,
- améliore l'état de santé du troupeau au cours de la première semaine en évitant une possible anémie clinique ou subclinique chez les porcelets, qui se développeront mieux et plus rapidement.

Enfin, comme nous l'avons vu lors de l'examen technique du produit, le toltrazuril injectable est très efficace pour le traitement et le contrôle de la coccidiose.

De même, le gleptoferron a prouvé son efficacité par rapport à la concurrence du fer-dextran.

La coccidiose et l'anémie peuvent avoir un impact important sur les bénéfices de l'éleveur de porc. C'est donc l'objectif principal de la promotion du produit. Le second objectif est la praticabilité du produit combiné.

Notre objectif final serait de consolider la marque FORCERIS™ comme produit à utiliser pendant les premiers jours de la vie des porcelets dans tous les élevages.

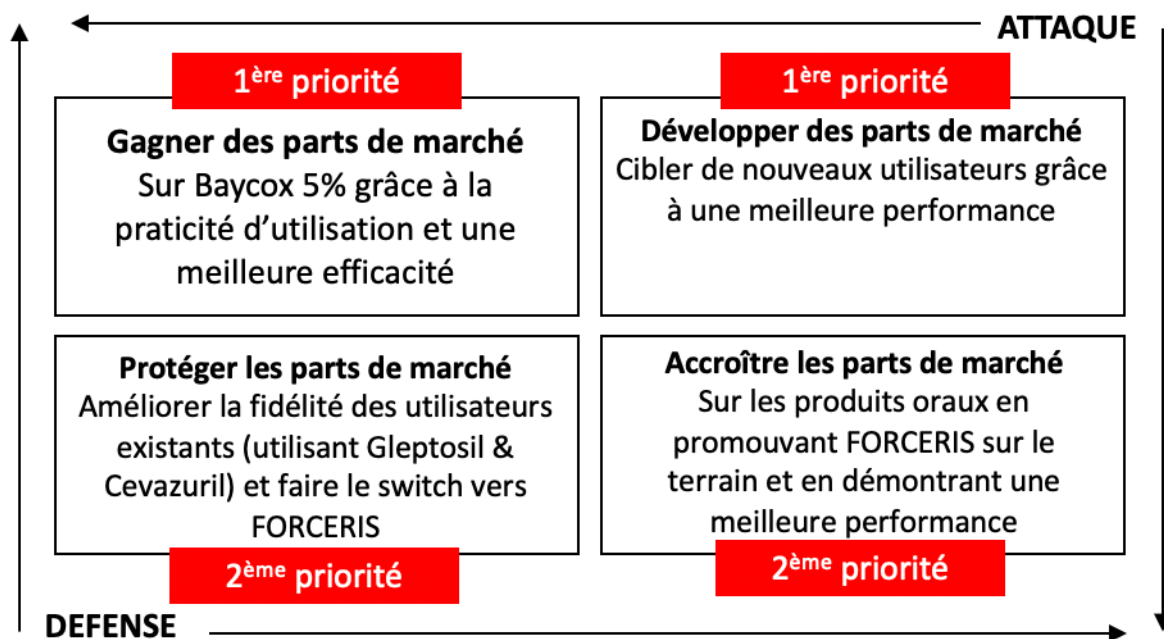
Pour atteindre ces objectifs, les actions de terrain suivantes sont essentielles :

- Établir la notoriété de la marque FORCERIS™ rapidement
- Positionner FORCERIS™ comme produit efficace, pratique, peu onéreux et fiable pour éviter les pertes de porcelets dues à *C. suis* et à l'anémie

- Les filiales doivent effectuer des essais comparatifs sur le terrain afin de convaincre les utilisateurs de la commodité et de la supériorité de FORCERIS™ par rapport à l'utilisation de toltrazuril oral et de fers injectables
- Préparer un positionnement de prix approprié (premium) sur tous les marchés locaux.

La Figure 38 nous permet de positionner nos objectifs selon l'approche : l'attaque ou la défense de notre produit face au marché.

**Figure 38 : Stratégie marketing pour le lancement de FORCERIS™ (Ceva)**



Le Tableau 34 résume les arguments à utiliser pour différencier FORCERIS™ par rapport au toltrazuril oral.

**Tableau 34 : Comparaison entre FORCERIS™ et le toltrazuril oral (Ceva)**

<b>Pourquoi utiliser FORCERIS™ plutôt que du toltrazuril oral</b>	
Vétérinaires	<p>Combinaison injectable pour la prévention de la coccidiose et de l'anémie en même temps</p> <p>Efficacité prouvée contre la coccidiose par rapport à un traitement oral</p> <p>Temps d'attente plus court que les produits à base de toltrazuril</p> <p>Bien-être animal des porcelets améliorés</p> <p>Relation entre l'efficacité et une meilleure santé</p>
Éleveurs & techniciens	<p>Combinaison injectable pour la prévention de la coccidiose et de l'anémie en même temps</p> <p>Réduction du travail et des coûts de travail</p> <p>Plus pratique</p> <p>Meilleur bien-être pour les porcelets dès la naissance</p> <p>Efficacité prouvée contre la coccidiose par rapport à un traitement oral</p> <p>Temps d'attente plus court que les produits à base de toltrazuril</p>

Nous allons maintenant étudier les arguments à utiliser pour différencier FORCERIS™ par rapport au fer dextran dans le Tableau 35.

**Tableau 35 : Comparaison entre FORCERIS™ et le fer dextran injectable (Ceva)**

<b>Pourquoi utiliser FORCERIS™ plutôt que du fer dextran injectable</b>	
Vétérinaires	Combinaison injectable pour la prévention de la coccidiose et de l'anémie en même temps  Efficacité prouvée contre l'anémie par rapport à un traitement injectable à base de fer dextran  Meilleure seringabilité que les autres produits à base de fer  Bien-être des porcelets améliorés  Santé améliorée
Éleveurs & techniciens	Combinaison injectable pour la prévention de la coccidiose et de l'anémie en même temps  Réduction du travail et des coûts de travail  Plus pratique  Bien-être des porcelets améliorés  Efficacité prouvée contre l'anémie par rapport à un traitement injectable à base de fer dextran  Meilleure seringabilité que les autres produits à base de fer

### **C. Positionnement en termes de prix**

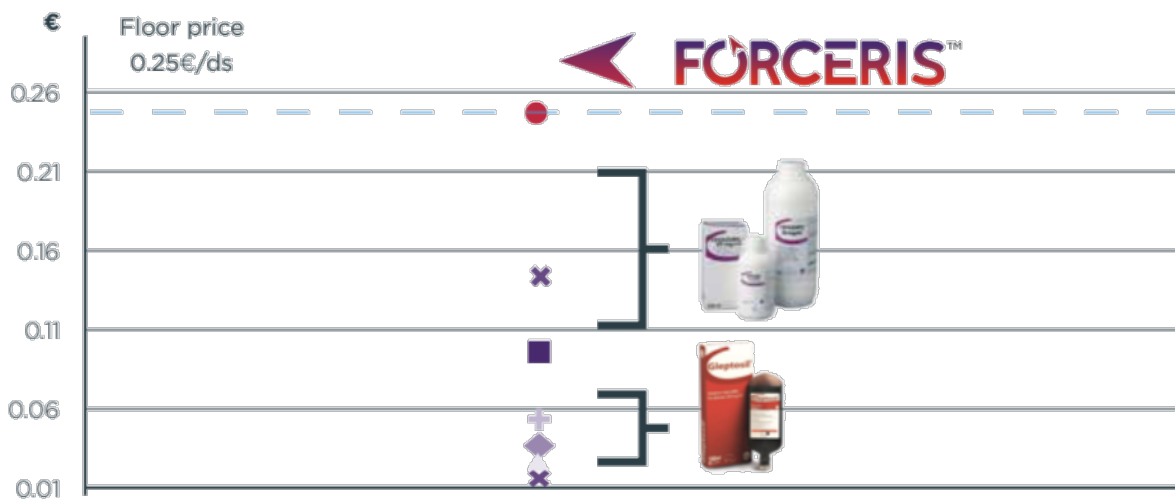
Compte tenu de ces caractéristiques spécifiques, nous souhaitons un positionnement de prix premium, avec un prix net minimum de 0,25€ par dose dans tous les pays. À partir de ce prix plancher, la politique de prix locale dépendra des marchés nationaux plutôt que de la politique de l'entreprise, mais toujours dans l'optique d'un positionnement premium.

Le prix est établi par les responsables marketing des filiales de CEVA après une analyse approfondie du marché, en tenant compte des éléments clés suivants :

- Prix plancher FORCERIS™ 0,25€ par dose (1,5 ml)
- Position tarifaire du concurrent sur le marché local.

Ces résultats sont synthétisés dans la Figure 39.

**Figure 39 : Positionnement de prix de FORCERIS™ par rapport aux autres produits concurrents (Ceva)**



Nous avons appliqué cette méthode à l'exemple de la France.

#### **a. Étude du cas de la France**

Les résultats de cette étude reposent sur une enquête réalisée auprès de 6 cabinets vétérinaires différents appartenant à Réseau Cristal Network (RCN), couvrant différentes régions de production en France. Les vétérinaires ont fourni des informations sur :

- Les ventes de toltrazuril et de fer
- Prix des doses minimales et maximales de fer et de toltrazuril vendus aux agriculteurs
- Valeur ajoutée estimée pour une dose de Combo fer et toltrazuril
- Point de rupture au-dessus duquel l'agriculteur n'achètera pas le produit.

Le fer est administré à au moins 95% des porcelets.

La gestion des lots d'animaux est maintenant largement adoptée et a un impact sur l'organisation et les pratiques. Toutes les tâches impliquant des porcelets sont organisées et regroupées en 2 ou 3 interventions : les éleveurs sont demandeurs de simplifier et regrouper les tâches, les produits combo sont donc bien appréciés.

Le temps nécessaire au traitement oral d'un porcelet a récemment été estimé à 10 secondes, avec un coût du travail estimé à 18 euros par heure, soit 5 centimes par porcelet (Maes *et al*, 2007), ce qui contribue de manière significative aux coûts de la lutte contre la coccidiose. Un combo intra-musculaire représente donc un avantage économique face à une administration orale associée à une administration intramusculaire déjà pratiquée pour la supplémentation en fer.

#### **b. Coût opportunité et prix maximum acceptable par l'agriculteur**

En France, le fer dextran et toltrazuril sont vendus sur prescription vétérinaire et peuvent être délivrés par des cabinets vétérinaires ou des coopératives agréées.

D'après les réponses des vétérinaires de France, les prix du fer dextran et du toltrazuril sont résumés dans le tableau 35.

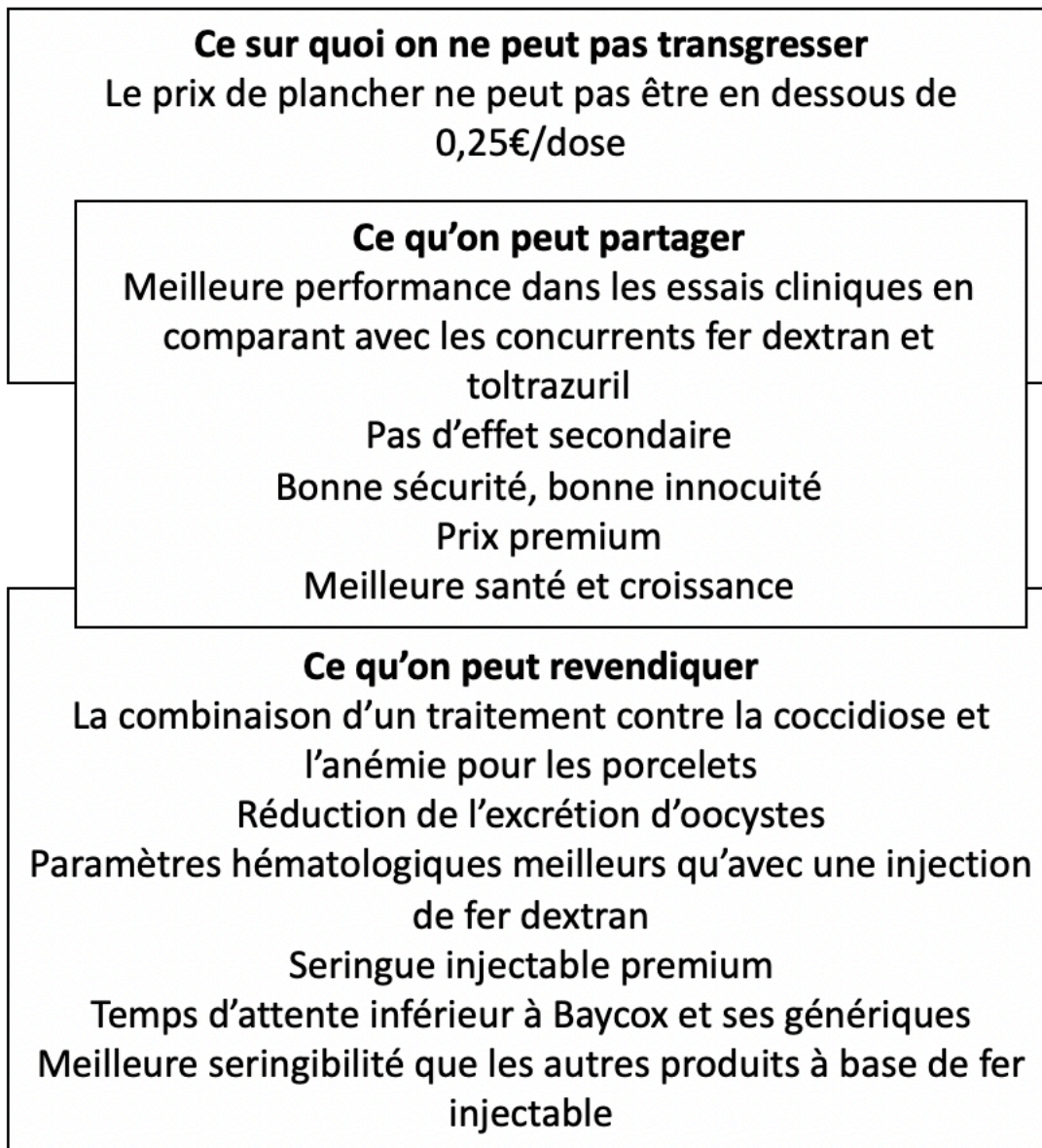
**Tableau 36 : Outils de détermination du prix de FORCERIS™ en France (Ceva)**

	Prix (€/dose)		Valeur ajoutée estimée d'un combo en €	Prix maximal accepté pour une dose de combo en €
	Toltrazuril	Fer dextran		
<b>France</b>	0,11 – 0,28	0,06-0,09	0,05 à 0,10	0,25 à 0,35

La figure 40 nous permet de faire la synthèse des arguments et différentes étapes de communication de la campagne marketing en suivant la logique de classification suivante :

- Les points sur lesquels on ne peut pas transgresser
- Les arguments qu'on peut partager
- Les arguments qu'on peut revendiquer

Figure 40 : Synthèse campagne marketing (Ceva)



## 5. Avantage concurrentiel mis en avant pour la campagne marketing de FORCERIS™

Afin de cartographier les avantages et faiblesses de FORCERIS™ par rapport à ses concurrents, nous utilisons la méthode du SWOT (Strengths, Weakness, Opportunity, Threats) soit (Forces, Faiblesses, Opportunités, Menaces).

### A. Forces (Strengths)

Les forces de FORCERIS™ choisies pour la campagne marketing du produit sont les suivantes :



- Première combinaison de fer et de toltrazuril lancée sur le marché (le laboratoire pharmaceutique Bayer prévoit de lancer sa combinaison injectable de fer et de toltrazuril en 2019-2020)
- Une seule injection pour prévenir l'anémie et la coccidiose
- Une formulation innovante qui bénéficie aux éleveurs grâce au gain de temps et de main d'œuvre
- Simple : une seule dose pour tous les porcelets, quel que soit leur poids. Il n'est pas nécessaire de les peser
- Temps d'attente à l'abattoir inférieur aux produits de toltrazuril oral sur le marché
- Efficacité prouvée par rapport aux produits pour prévenir l'anémie en comparaison aux produits disponibles sur le marché (UNIFERON®)
- Efficacité prouvée par rapport aux produits pour prévenir la coccidiose en comparaison aux produits disponibles sur le marché (BAYCOX®)
- Meilleure seringabilité que les produits de fer injectable
- Expertise et services assurés par Ceva
- Fiole incassable

L'argument d'un meilleur respect du bien-être animal lors d'une injection plutôt qu'une administration orale pourrait bénéficier à la commercialisation du produit. Un projet d'étude est en cours.

L'économie de main d'œuvre et donc le gain financier associé à l'utilisation de FORCERIS™ pourrait être objectivée et démontrée par une étude également.

## **B. Faiblesses (Weaknesses)**

La principale faiblesse de FORCERIS™ à laquelle seront formés les commerciaux est le prix élevé du produit sur un marché avec déjà beaucoup de concurrents.

Le positionnement comme un produit plus efficace n'est pas évident car beaucoup de solutions, déjà efficaces, sont proposées et installées sur le marché.

Malgré l'étude de Maes *et al* (2017) le seul avantage compétitif de gain de temps n'a pas été suffisamment exploité pour justifier la différence de prix et démontrer *in fine* une économie globale sur l'élevage de porcelets jusqu'au sevrage.

Une étude calculant le gain de temps et de main d'œuvre lors de l'acte de prévention et le gain de performance grâce à une bonne prévention et un meilleur bien-être a été envisagée mais non menée par manque de temps avant le lancement du produit.

### **C. Opportunités (Opportunities)**

Les opportunités de FORCERIS™ mises en exergue pour la campagne marketing du produit sont les suivantes :

- Les éleveurs ont besoin de réduire leur charge de travail dans les élevages par manque de personnel et de moyen financier
- Les éleveurs sont guidés par la rentabilité et la pérennité de leur élevage
- La lutte contre l'antibiorésistance incite à utiliser de moins en moins des anti-infectieux et à privilégier la prévention de la maladie au traitement. C'est donc un état d'esprit auquel les éleveurs sont de plus en plus sensibilisés. La prévention est une démarche intégrée au parcours de soin des porcelets.
- Les consommateurs et éleveurs sont de plus en plus sensibles et sensibilisés au bien-être animal. Une étude prouvant que la diminution de manipulations des porcelets par des traitements combo et que la facilitation de la manipulation par une injection améliore le bien-être des porcelets en comparaison avec les traitements aujourd'hui utilisés pourrait être un argument intéressant.

### **D. Menaces (Threats)**

Les menaces de FORCERIS™ qu'il faudra garder en tête lors du lancement du produit sont :

- L'économie de la production porcine est fluctuante et instable
- Les marchés du toltrazuril et du fer sont matures et les prix sont donc bas
- L'injection peut être controversée par les lobbies en faveur du bien-être animal. Une étude filmant les comportements des porcelets avant, après et pendant le traitement FORCERIS™ en comparaison avec un de ses concurrents administré par voie orale pourrait être envisagée pour renverser ce point en une force du produit
- Le positionnement de produit premium n'est pas évident dans un marché mature
- Arrivée de concurrents qui développent également une combinaison de toltrazuril et de fer injectable (Bayer)



# Conclusion

---

En conclusion, FORCERIS™ est un produit utilisé pour traiter et prévenir la coccidiose et l'anémie chez le porcelet. Ces deux pathologies impactent beaucoup d'élevages porcins partout dans le monde en diminuant la performance des porcelets. Les moyens de lutte contre la coccidiose sont limités une fois la maladie installée dans l'élevage. De même l'anémie peut atteindre beaucoup d'animaux d'un même lot si elle n'est pas bien gérée. Les répercussions économiques de ces pathologies conduisent les éleveurs à chercher des moyens de les prévenir. Des solutions thérapeutiques, dont certaines sont efficaces, existent. Mais FORCERIS™, une combinaison de toltrazuril et de gleptoferron propose un moyen de traitement et de prévention efficace, pratique et qualitatif. Son efficacité et sa sécurité ont été démontrées par des études internes. L'équipe marketing siège de Ceva et moi-même avons pu ainsi convertir ces résultats en données exploitables pour construire une stratégie commerciale autour d'un positionnement premium sur le marché des anticoccidiens et sur le marché du fer. Nous avons construit une campagne marketing à la hauteur de cette stratégie pour permettre un lancement mondial ambitieux de FORCERIS™ et de justifier son prix élevé auprès des acteurs de l'élevage porcin. D'autres pistes de positionnement pourraient être développées, comme démontrer un réel gain de temps lors du traitement des porcelets, représentant une économie pour l'éleveur et un bien-être animal des porcelets amélioré dès la naissance, conduisant à terme à de meilleures performances de l'ensemble de l'élevage.



# Liste des références bibliographiques

---

- AUVIGNE. V, PERRIN H., LAVAL A., BERTUCAT B., NORMAND V. (2010) Anaemia in the hyperprolific sow: Effect of injectable iron administration and relation with fattening score. In 'Proceedings of the 21st IPVS Congress', Vancouver, Canada.
- BERESFORD C.R., GOLBERG L., SMITH J.P. (1957) Local Effects and Mechanism of Absorption of Iron Preparations Administered Intramuscularly. Br. J. Pharmacol. Chemother. 12(1), 107-114
- BHATTARAI. S, NIELSEN JP. (2015) Early indicators of iron deficiency in large piglets at weaning. J Swine Health Prod. 2015;23(1):10–17 (s. d.)
- BILLETT H.H. (1990) Hemoglobin and Hematocrit. In Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations, 3rd ed. Boston, Butterworths
- BRAUDE R., CHAMBERLAIN A.G., KOTARBINSA M., MITCHELL K.G. (1987). The metabolism of iron in piglets given labelled iron either orally or by injection. Brit. J. Nutr.16:427.
- CHHABRA M.B. (1968) Effect of temperature on sporulation of oocysts of coccidia. Indian Vet. J. 45(1), 31-34
- CORRIGAN R. (2011) Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology, 2nd edition. Can. Vet. J. 52(2), 161
- DAUGSCHIES A., BIALEK R., JOACHIM A., MUNDT H.-C. (2001) Autofluorescence microscopy for the detection of nematode eggs and protozoa, in particular *Isospora suis*, in swine faeces. Parasitol. Res. 87(5), 409-412
- DRIESEN S., CARLAND P., FAHY V. (1993) Studies on preweaning piglet diarrhoea. Aust. Vet. J. 70(7), 259-263
- DUNNIGAN S., JONES R., ALMOND G., GILLESPIE T. (2015) The effects of hemoglobin levels on growth rates in pigs. Proc AASV. Orlando, Florida. 2015;305-306
- DZIAMAN T., JURGOWIAK M., OLIŃSKI R. (2014) REVIEW PAPER : Association between body iron stores and level of oxidatively modified DNA bases. BioTechnologia 92(2), 159-165
- EGELI A.K., FRAMSTAD T. (1998) Evaluation of the efficacy of perorally administered glutamic acid-chelated iron and iron-dextran injected subcutaneously in Duroc and Norwegian Landrace piglets. Zentralbl. Veterinarmed. A 45(1), 53-61
- EMA COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS « Toltrazuril, extension to pigs », EMA, 2001
- EYSKER M., BOERDAM G.A., HOLLANDERS W., VERHEIJDEN J.H. (1994) The prevalence of *Isospora suis* and *Strongyloides ransomi* in suckling piglets in The Netherlands. Vet. Q. 16(4), 203-205

- FURUGOURI K. (1972) Plasma Iron and Total Iron-Binding Capacity in Piglets in Anemia and Iron Administration. *J. Anim. Sci.* 34(3), 421-426
- GLAWISCHNIG Von E., BAUMGARTNER W., GEWESSLER F. (1987) Anemia prophylaxis in piglets: efficacy of one oral dose of iron-dextran. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, 94, 237 –324.
- GROEBEL K., HOELZLE K., WITTENBRINK M.M., ZIEGLER U., HOELZLE L.E. (2009) *Mycoplasma suis* Invades Porcine Erythrocytes. *Infect. Immun.* 77(2), 576-584
- HAMADEJOVA K., VÍTOVEC J. (2005) Occurrence of the coccidium *Isospora suis* in piglets. *Vet. Med. (Praha)* 50
- HANL A.M.S. (2014) Look out for the iron gap. Article June 17th – Pig Progress special - Piglet Health
- HEINRITZI K., PLONAIT H. (1997) Blutkrankheiten. In Plonait H, Bickhardt K (Eds): *Lehrbuch der Scheinekrankheiten* (2nd edn), Parey Buchverlag Berlin, 190 p. Hirayama KJ, Yasutake K 1998: Free radicals
- HOLMGREN N. (1996) Polyarthritis in piglets caused by iron dextran. Proc 14th IPVS Congress, Bologna, Italy 1996,p. 603
- IBEN B. (1998) Importance of oral iron supplementation in piglets in the first hours of life. *Tierärztl. Prax. Ausg. G Grosstiere Nutztiere* 26(1), 36-40
- ISHAYA V. (2012) Iron Nutrition and Anaemia in Piglets: a Review. *J Vet Adv* 2012, 2(6): 261-265
- JOACHIM A., SHRESTHA A., FREUDENSCHUSS B., et al. (2018) Comparison of an injectable toltrazuril-gleptoferron (Forceris®) and an oral toltrazuril (BAYCOX®) + injectable iron dextran for the control of experimentally induced piglet cystoisosporosis. *Parasit. Vectors* 11
- JOYNER L.P., GREGORY M.W., NORTON C.C., DONE J.T., WELLS G.W. (1981) Coccidiosis and coprophagy in pigs. *Vet. Rec.* 108(12), 264-265
- KARLSEN O., MYRVOLD H., KVAM F., FRAMSTAD T. (2014) Can you trust the results from handheld hemoglobin analyzers used on blood obtained from simple vein puncture? In Proceeding of ESPHM conference, 2014
- KOTRBÁČEK V. (2001) Effects of different formulae for oral and parenteral administration of iron on somatic growth and selected haematological indexes in piglets. *Czech J. Anim. Sci.* 46, 49-54
- KOUDELA B., VODSTRCILOVÁ M., KLIMES B., VLADÍK P., VÍTOVEC J. (1991) Use of the anticoccidial agent, toltrazuril (BAYCOX®, Bayer) in coccidiosis in suckling pigs. *Vet. Med. (Praha)* 36(11), 657-663
- LIM J.-H., KIM M.-S., HWANG Y.-H., et al. (2010) Pharmacokinetics of Toltrazuril and Its Metabolites, Toltrazuril Sulfoxide and Toltrazuril Sulfone, after a Single Oral Administration to Pigs. *J. Vet. Med. Sci.* 72(8), 1085-1087

LINDSAY D.S., CURRENT W.L., TAYLOR J.R. (1985) Effects of experimentally induced *Isoospora suis* infection on morbidity, mortality, and weight gains in nursing pigs. Am. J. Vet. Res. 46(7), 1511-1512

LIPÍŃSKI P., STARZYŃSKI R.R., CANONNE-HERGAUX F., TUDEK B., OLINSKI R., KOWALCZYK P., DZIAMAN T., THIBAudeau O., GRALAK MA., SMUDA E., WOLINSKI J., USINSKA A., ZABIELSKI R. (2010) Benefits and Risks of Iron Supplementation in Anemic Neonatal Pigs. Am. J. Pathol. 177(3), 1233-1243

LIPÍŃSKI P., STYŚ A., STARZYŃSKI R.R. (2013) Molecular insights into the regulation of iron metabolism during the prenatal and early postnatal periods. Cell. Mol. Life Sci. CMLS 70(1), 23-38

LOH T., LEONG K., TOO H., MAH C., CHOO P. (2001) The effects of iron supplementation in preweaning piglets. Malays. J. Nutr. 7(1), 41-49

MAES D., VYT P., RABAEYS P., GEVAERT D. (2007) Effects of toltrazuril on the growth of piglets in herds without clinical isosporosis. Vet. J. Lond. Engl. 1997 173(1), 197-199

MARTINEAU G.-P., DEL CASTILLO J. (2000) Epidemiological, clinical and control investigations on field porcine coccidiosis: clinical, epidemiological and parasitological paradigms? Parasitol. Res. 86(10), 834-837

MENGEL H., KRUGER M., KRUGER M.U., et al. (2012) Necrotic enteritis due to simultaneous infection with *Isoospora suis* and *clostridia* in newborn piglets and its prevention by early treatment with toltrazuril. Parasitol. Res. 110(4), 1347-1355

MILLER E.R. & ULLREY D.E. (1997). Baby pig anemia. In: Pork Industry Handbook pp. 1 - 4. Cooperative Extension Service Purdue University West Lafayette Indiana. The effects of iron supplementation in preweaning piglets

MILLER E.R., ULLREY D.E., BRENT B.E., MERKEL R.A., LAIDLAW V.A., HOEFER J.A. (1965) Iron retention and ham discoloration: a comparison of five injectable iron preparations. J Am Vet Med Assoc. 1965; 146:331-336.

MORALES J. (2018) Comparison of the pharmacokinetics and efficacy of two different iron supplementation products in suckling piglets. J. Swine Health Prod. 26(4), 200-207

MUNDT H.-C., DAUGSCHIES A. (2004) Current experience with *Isoospora suis* infections. In: Bayer HealthCare Animal Health at the 18th Congress of the International Veterinary Society, "The appropriate management of preweaning diarrhoea, a crucial point in maintaining pig health", June 2004, Hamburg, 11–14.

MUNDT H.-C., DAUGSCHIES A., WÜSTENBERG S., ZIMMERMANN M. (2003) Studies on the efficacy of toltrazuril, diclazuril and sulphadimidine against artificial infections with *Isoospora suis* in piglets. Parasitol. Res. 90 Suppl 3, S160-162

MUNDT H., MUNDT-WÜSTENBERG S., DAUGSCHIES A., JOACHIM A. (2007) Efficacy of various anticoccidials against experimental porcine neonatal isosporosis. Parasitol. Res. 100, 401-11



- NIESTRATH M., TAKLA M., JOACHIM A., DAUGSCHIES A. (2002) The role of *Isospora suis* as a Pathogen in Conventional Piglet Production in Germany. J. Vet. Med. Ser. B 49(4), 176-180
- OMAR S., FEKI M., KAABACHI N. (2006) Le métabolisme du fer : revue générale et récents développements. Ann. Biol. Clin. (Paris) 64(6), 523-534
- POLLMANN D.S., SMITH J.E., STEVENSON J.S., SCHONEWEIS D.A., HINES R.H. (1983) Comparison of gleptoferron with iron dextran for anemia prevention in young pigs. J. Anim. Sci. 56(3), 640-644
- PU Y., LI S., XIONG H., et al. (2018) Iron Promotes Intestinal Development in Neonatal Piglets. Nutrients 10(6), 726
- ROBINSON Y., MORIN M., GIRARD C., HIGGINS R. (1983) Experimental transmission of intestinal coccidiosis to piglets: clinical, parasitological and pathological findings. Can. J. Comp. Med. Rev. Can. Med. Comp. 47(4), 401-407
- ROEPSTORFF A., NILSSON O., OKSANEN A., et al. (1998) Intestinal parasites in swine in the Nordic countries: prevalence and geographical distribution. Vet. Parasitol. 76(4), 305-319
- SALLE E., 2006, Comparative study of the efficacy of gleptoferron and iron dextran in anaemia prevention in piglets. Proceedings IPVS, Denmark.
- SEGALÉS J., DOMINGO M., CHIANINI F., et al. (2004) Immunosuppression in postweaning multisystemic wasting syndrome affected pigs. Vet. Microbiol. 98(2), 151-158
- SHRESTHA A., ABD-ELFATTAH A., FREUDENSCHUSS B., et al. (2015) *Cystoisospora suis* - A Model of Mammalian Cystoisosporosis. Front. Vet. Sci. 2, 68
- SMIDOVA E., VINDUSKA J., LOPEZ A., GUERRA N., SPERLING D. (2016) Evaluation of the effect of double Gleptoferron (GLEPTOSIL®) injection on haemoglobin level. In Proceeding of ESPHM conference, 2016.
- SOTIRAKI S., ROEPSTORFF A., MURRELL K.D, NIELSEN J.P., MADDOX-HYTTEL C., BOES J., THAMSBORG S.M. (2007) Reduced farrowing pen contamination level delays spread of *Isospora suis* and may prevent clinical coccidiosis. Paper presented at IPVS Congress, Proceedings of the 18. IPVS Congress, Hamburg, 2004, Hamburg
- SOTIRAKI S., ROEPSTORFF A., NIELSEN J.P., et al. (2008) Population dynamics and intra-litter transmission patterns of *Isospora suis* in suckling piglets under on-farm conditions. Parasitology 135(3), 395-405
- SPERLING D., FREUDENSCHUSS B., SHRESTHA A., et al. (2018) Comparative efficacy of two parenteral iron-containing preparations, iron gleptoferron and iron dextran, for the prevention of anaemia in suckling piglets. Vet. Rec. Open 5(1)
- STARZYŃSKI R.R., LAARAKKERS C.M.M., TJALSMA H., et al. (2013) Iron supplementation in suckling piglets: how to correct iron deficiency anemia without affecting plasma hepcidin levels. PLoS One 8(5), e64022
- STRABERG E. (2004) Feldstudie zum Einsatz gezielter Desinfektionsmaßnahmen gegen die

Saugferkelkokzidiose.

STUART B.P., GOSSER H.S., ALLEN C.B., BEDELL D.M. (1982) Coccidiosis in swine: dose and age response to *Isospora suis*. *Can. J. Comp. Med.* 46(3), 317-320

SVOBODA M., DRABEK J., KREJCI J., REHAKOVA Z., FALDYNA M. (2004a) Impairment of the Peripheral Lymphoid Compartment in Iron-deficient Piglets. *J. Vet. Med. Ser. B* 51(5), 231-237

SVOBODA M., DRABEK J. (2005) Iron deficiency in suckling piglets: parenteral and oral iron administration to piglets (A Review). *J. Vet. FOLIA VETERINARIA*, 49, 3: 165—174

SVOBODA M., BOUDA J., DRÁBEK J., DOUBEK J. (2004b) Effect of Per Os Iron Lactate Supplement on Development of Haematological Profile of Piglets in the Early Postnatal Period. *Acta Vet. Brno* 73(4), 431-436

SVOBODA M., NECHVATALOVA K., KREJCI J., et al. (2008) The absence of iron deficiency effect on the humoral immune response of piglets to tetanus toxoid. *Veterinární Medicína* 52(No. 5), 179-185

SVOBODA M., MIKULKOVÁ K. (2018) Oral iron administration in suckling piglets – a review. *Acta Vet. Brno* 87, 77-83

SVOBODA M., DRÁBEK J. (2007) Intramuscular versus Subcutaneous Administration of Iron Dextran in Suckling Piglets. *ACTA VET. BRNO* 2007, 76: S11-S15

SVOBODOVA L., LANY P.(2003): Záchyt patogenů intestinálního traktu u sajících selat. *Veterinarství*, 53, 181–184.

SZABO P., BILKEI G. (2002) Iron deficiency in outdoor pig production. *J. Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin. Med.* 49(7), 390-391

TOWLERTON, R. (1978) The control of iron deficiency anemia in piglets. *Proc. Singapore Vet. Assoc. Anita. Conf. on Vet. Prevent. Med.* pp 27-29.

VALENZUELA C., LAGOS G., FIGUEROA J., TADICH T. (2016) Behavior of suckling pigs supplemented with an encapsulated iron oral formula. *J. Vet. Behav. Clin. Appl. Res.*

VANHARA et al. (2017) Evaluation of effect of double injection of gleptoferron (GLEPTOSIL®) on growth performance. In *Proceeding of ESPHM conference*

VENN J.A., DAVIES E.T. (1965) Piglet anaemia. *Vet. Rec.* 77(35), 1004-1005

WIELER L.H., ILIEFF A., HERBST W., et al. (2001) Prevalence of enteropathogens in suckling and weaned piglets with diarrhoea in southern Germany. *J. Vet. Med. B Infect. Dis. Vet. Public Health* 48(2), 151-159

WITSCHI F., HEINRITZI K. (2001) Research into the applicability of a per os iron preparation as a prophylaxis against piglet anaemia (iron-deficiency anaemia in sucking pigs). *Tierärztl. Prax. Ausg. G GrosstiereNutztiere* 29, 36-44

WORLICZEK H.L., BUGGELSHEIM M., SAALMÜLLER A., JOACHIM A. (2007) Porcine

isosporosis: infection dynamics, pathophysiology and immunology of experimental infections.  
Wien. Klin. Wochenschr. 119(19-20 Suppl 3), 33-39

ZAJICEK D. (1989) Průzkum výskytu kokcidiózy selat. Veterinarstvi, 39, 120–121

# Annexe 1 : Fiche technique Finalab



## FEUILLES DE PRELEVEMENTS POUR LES DIARRHEES DU POST SEVRAGE

### Intestin Grêle et ganglions mésentériques

On prélève la partie distale de l'**iléon**, c'est-à-dire la partie qui est raccordée au caecum. Cette partie est facile à prélever; réduit de beaucoup le volume du prélèvement à remettre au laboratoire. En diminuant le volume d'organes prélevés, on favorise aussi le refroidissement de l'échantillon. L'autre avantage, c'est à ce niveau que l'on observe le mieux les **ganglions mésentériques**.

#### Mode opératoire :



Après ouverture de la cavité abdominale, repérer le caecum et l'endroit où aboutit l'**iléon** (valvule iléocaecale). Remonter ensuite l'**iléon** sur environ 20 à 40 cm jusqu'à identifier une anse intestinale en forme de boucle, au centre de laquelle on observe nettement les ganglions mésentériques.

Le plus simple est d'isoler cette anse en la ligaturant le plus haut possible pour prélever suffisamment de ganglions. Après ligature, sectionner l'anse.

### Colon

Le colon est une partie du gros intestin. Selon que le **colon** est distendu ou non, on prélève soit l'ensemble du colon spiralé, soit uniquement un morceau.



#### Mode opératoire :

On peut prélever le colon dans son ensemble s'il n'est pas trop important. Dans ce cas, le ligaturer et le conditionner de façon à éviter toute fuite. Il ne faut pas hésiter à sur-emballer plusieurs fois l'organe. Il ne faut pas mettre d'autres organes dans le même sachet.

Dans le cas où seule une portion du côlon est prélevée, il faut séparer manuellement un morceau sur une longueur de 10 à 20 cm, le vider et le ligaturer aux 2 extrémités.

#### Fèces :

Dans le cas de diarrhée, les fèces constituent un bon prélèvement que ce soit sur écouvillon rectal, dans un gant ou un sachet plastique.

#### Mode opératoire

Les fèces sont récoltées directement dans le rectum des porcelets. Dans ce cas, on peut procéder soit :

- en les récoltant dans un gant. On introduit le doigt dans le rectum du porc. En règle générale, on observe une réflexe de défécation. Il suffit alors de retourner le gant et de le nouer.
- en introduisant un écouvillon. Dès que l'écouvillon est retiré, l'introduire dans une gaine contenant un milieu de transport (écouvillon sur milieu de Amies avec charbon)

On peut aussi récolter directement des fèces fraîchement émis par les pores atteints de diarrhée, sur le sol en prenant bien soin d'observer les animaux lors qu'ils émettent des selles pour réaliser un prélèvement individuel. Le prélèvement se fait à l'aide d'un écouvillon ou dans un récipient hermétique (pot de 40 ml).

# Annexe 2 : Résumé des Caractéristiques Produit

---

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Forceris 30 mg/ml + 133 mg/ml suspension injectable pour porcelets

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient :

### Substances actives :

Toltrazuril	30.0 mg
Fer (III)	133.4 mg
(sous forme de gleptoferron	355.2 mg)

### Excipients:

Phenol	6.4 mg
--------	--------

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.  
Suspension marron foncé.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Espèces cibles

Porcins (porcelets de 24 à 96 heures après la naissance)

### 4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Prévention concomitante de l'anémie ferriprive et des signes cliniques de coccidiose (diarrhée).  
Réduction de l'excrétion d'oocystes dans les élevages de porcelets ayant un historique confirmé de coccidiose à *Cystoisospora suis*.

### 4.3 Contre-indications

Ne pas utiliser chez les porcelets ayant une carence en vitamine E et / ou en sélénium.

### 4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Comme avec tout antiparasitaire, l'utilisation fréquente et répétée d'antiprotozoaires de la même classe peut conduire à l'apparition d'une résistance.

Il est recommandé d'administrer le produit à tous les animaux d'une même case ou d'une même portée.

Une fois que les signes cliniques de la coccidiose apparaissent, l'intestin grêle présente d'ores et déjà des lésions. Par conséquent, le produit doit être administré à tous les animaux avant l'apparition prévue des signes cliniques, c'est-à-dire au cours de la période prépatente. Des mesures d'hygiène peuvent réduire le risque de coccidiose porcine. Il est donc recommandé d'améliorer simultanément les conditions d'hygiène dans l'exploitation concernée, notamment en veillant à maintenir un environnement sec et propre.

Le produit est recommandé chez les porcelets pesant entre 0,9 et 3 kg.

#### **4.5 Précautions particulières d'emploi**

##### Précautions particulières d'emploi chez l'animal

La dose recommandée ne doit pas être dépassée compte tenu de la marge d'innocuité relativement faible du médicament vétérinaire. Le produit ne doit pas être administré plus d'une fois.

Il n'est pas recommandé d'utiliser le médicament vétérinaire sur des porcelets pesant moins de 0,9 kg.

N'utilisez ce médicament vétérinaire uniquement dans les élevages ayant un historique confirmé de coccidiose à *Cystoisospora suis*.

Le vétérinaire responsable doit tenir compte des résultats des examens cliniques et / ou des analyses d'échantillons de matières fécales et / ou des anomalies histologiques confirmant la présence de *C. suis* lors d'un précédent épisode d'infection survenu dans l'élevage.

##### Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux

Les personnes présentant une hypersensibilité connue au fer (sous forme de complexe gleptoferron) ou au toltrazuril ou à l'un des excipients, doivent éviter tout contact avec le médicament vétérinaire.

L'exposition au médicament vétérinaire peut provoquer une irritation des yeux ou des effets indésirables sur la peau. Éviter le contact du produit avec la peau et les yeux. En cas d'exposition accidentelle avec la peau ou les yeux, laver la zone touchée avec de l'eau.

Une auto-injection accidentelle peut provoquer des réactions locales telles qu'une irritation, des granulomes ou des réactions anaphylactiques graves chez les personnes sensibles. Des précautions doivent être prises pour éviter une auto-injection accidentelle. En cas d'auto-injection accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

Ce produit peut être nocif pour le fœtus. Les femmes enceintes et les femmes souhaitant concevoir doivent éviter tout contact avec le médicament vétérinaire, en particulier une auto-injection accidentelle.

Se laver les mains après utilisation.

#### **4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)**

De très rares cas, la mort de porcelets a eu lieu après administration par voie parentérale de préparations à base de fer. Ces morts ont été associées à des facteurs génétiques ou à des déficiences en vitamine E et/ou sélénium.

Dans certains cas, la mortalité a été attribuée à une augmentation de la sensibilité aux infections en raison d'un blocage temporaire du système réticulo-endothélial.

Des réactions d'hypersensibilité peuvent avoir lieu.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 animaux traités)
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100 animaux traités)
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000 animaux traités)
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000 animaux traités)
- très rare (moins d'un animal sur 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés).

#### **4.7 Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte**

Non applicable.

#### 4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Aucune connue.

#### 4.9 Posologie et voie d'administration

Voie intramusculaire.

Bien agiter (20 secondes) avant utilisation.

La dose recommandée est de 45 mg de toltrazuril et de 200 mg de fer par porcelet, soit 1,5 ml du produit par porcelet, administré une fois, en une seule injection intramusculaire derrière l'oreille, entre 24 et 96 heures après la naissance.

Pour les flacons de 100 ml, le bouchon en caoutchouc peut être perforé jusqu'à 30 fois.

Pour les flacons de 250 ml et 500 ml, le bouchon en caoutchouc peut être perforé jusqu'à 20 fois.

Si les injections doivent être plus nombreuses, l'utilisation d'une seringue automatique (multi doses) est recommandée.

#### 4.10 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

Dans les études d'innocuité, après tout surdosage, une sensibilité accrue aux maladies bactériennes (systémiques), de l'arthrite et des abcès ont été observés. Une augmentation de la mortalité dose-dépendante n'a pas pu être exclue.

Au cours des études de surdosage, une réduction transitoire du nombre d'érythrocytes, de l'hématocrite et de la concentration en hémoglobine sans signes cliniques a été observée après 14 jours suite à l'administration unique chez l'animal cible d'une dose trois fois supérieure à la dose maximale recommandée (en moyenne 261 mg / toltrazuril par porcelet et 1 156 mg / fer / porcelet). À 3 fois la dose recommandée (135 mg / toltrazuril par porcelet et 600 mg de fer par porcelet), seule une légère réduction transitoire du nombre d'érythrocytes a été observée après 21 jours.

Des doses supérieures à 150 mg / kg / jour et 667 mg / kg / jour pour le toltrazuril et le fer, respectivement, soit 3 fois la dose maximale recommandée, n'ont pas été évaluées dans les études d'innocuité sur les animaux cibles. La tolérance du produit après administrations répétées n'a pas été évaluée.

#### 4.11 Temps d'attente

Viande et abats : 70 jours.

### 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique : toltrazuril et combinaisons.

Code ATCvet : QP51AJ51

#### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le toltrazuril est un dérivé du triazinone et un agent antiprotozoaire. Il a une activité coccidiocide contre tous les stades de développement intracellulaire des génes *Cystoisospora*, c'est-à-dire la mérogonie (multiplication asexuée) et la gamogonie (phase sexuelle).

Le fer est un micronutriment essentiel. Il joue un rôle majeur dans le transport de l'oxygène via l'hémoglobine et la myoglobine, ainsi que dans les enzymes telles que les cytochromes, les catalases et les peroxydases. Les complexes injectables de fer et d'hydrates de carbone, tels que le gleptoferron, sont des agents hématiniques reconnus en médecine vétérinaire et sont efficaces pour augmenter de manière significative les taux d'hémoglobine des porcelets élevés dans des conditions d'élevage dans lesquelles une alimentation entièrement en lactée pendant plusieurs semaines ne constitue pas une

source suffisante de fer. Après l'injection intramusculaire, le gleptoferron est absorbé et métabolisé pour libérer le fer et l'utiliser et / ou de le stocker en fonction de l'état nutritionnel de l'animal. Le fer en excès est stocké principalement dans le foie.

## **5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques**

Après administration intramusculaire de 1,5 ml/ porcelet du produit, des concentrations maximales de 7 mg / l de toltrazuril ont été atteintes environ 6 jours après l'administration (Tmax compris entre 4 et 7 jours) et l'ASC était d'environ 57 mg/l jour.

Le toltrazuril est principalement métabolisé en toltrazuril sulfone. Après administration intramusculaire de 1,5 ml/ de Forceris par porcelet, la concentration maximale de toltrazuril sulfone de 10 mg / l a été atteinte environ 13 jours après l'administration (Tmax compris entre 10 et 19 jours), et l'ASC était d'environ 183 mg / l par jour.

Le toltrazuril et le toltrazuril sulfone ont été éliminés lentement avec une demi-vie de 3 jours chacun. La principale voie d'excrétion se fait par les fèces.

Après une injection intramusculaire de 1,5 ml/ du produit / porcelet, le fer est absorbé rapidement depuis le site d'injection vers les capillaires et le système lymphatique et une concentration maximale de 645 µg / ml est atteinte après environ 0,5 jour, l'ASC est d'environ 699 µg / ml jour. Puisqu'il existe un mécanisme de recyclage interne du fer, la plus grande partie du fer absorbé est utilisée et très peu est excrété. De très petites pertes se produisent dans les fèces, la sueur et l'urine.

## **6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Phénol  
Chlorure de sodium  
Docusate de sodium  
Emulsion de siméticone  
Silice colloïdale anhydre  
Povidone  
Eau pour les injections

### **6.2 Incompatibilités majeures**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments vétérinaires.

### **6.3 Durée de conservation**

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 3 ans.  
Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : 28 jours.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et composition du conditionnement primaire**

Flacon plastique multicouche translucide (polypropylène/alcool éthylène vinyl/polypropylène), bouchon caoutchouc bromobutyl, capsule aluminium et film fluor, contenant 100 ml, 250 ml ou 500 ml.



Présentations :

Boîte de 1 flacon de 100 ml  
Boîte de 1 flacon de 250 ml  
Boîte de 1 flacon de 500 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**6.6 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments**

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Ceva Santé Animale  
10 avenue de la Ballastière  
33500 Libourne  
France

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/2/19/235/001-003

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

23/04/2019

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles sur le site web de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

**INTERDICTION DE VENTE, DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION**

Sans objet.

# **IMPACT DE FORCERIS™, MÉDICAMENT À BASE DE GLEPTOFERRON ET DE TOLTRAZURIL SUR LES PERFORMANCES DES PORCELETS ET CONSÉQUENCES SUR LA STRATÉGIE DE MISE SUR LE MARCHÉ DU PRODUIT**

---

**AUTEUR : Alexandra FIEUX-CASTAGNET**

## **RÉSUMÉ :**

L'élevage de porcs dans le monde est majoritairement intensif. Ce mode d'élevage est orienté par la recherche de performance dans un contexte économique instable pour l'élevage porcin. Certaines pathologies affectant le porcelet dès les premiers jours après sa naissance peuvent compromettre la performance de l'élevage.

La coccidiose est présente dans la plupart des élevages de porcs partout dans le monde. Provoquée par *Cystoisospora suis*, elle atteint les porcelets dès leur plus jeune âge et il est très difficile de s'en débarrasser et d'éradiquer la maladie une fois qu'on relève la présence d'oocystes dans l'élevage.

Né avec des réserves de fer très faible, alimenté par le lait de la truie, pauvre en fer, et en forte croissance, le porcelet est à fort risque de présenter une anémie dès les premiers jours après sa naissance.

Les premiers jours de vie du porcelet sont déterminant pour sa croissance et sa bonne santé. Ils impactent donc fortement les performances de l'élevage.

La coccidiose et l'anémie ont des conséquences importantes et au long terme sur la santé des porcelets. Elles représentent donc une menace pour les éleveurs porcins.

FORCERIS™, une combinaison de toltrazuril et de gleptoferron à destination des porcelets a pour objectif de prévenir les porcelets de l'anémie et de la coccidiose. L'innovation de ce produit est de combiner deux traitements largement utilisés par les éleveurs porcins et d'en faire une solution qualitative efficace et sûre.

L'objectif de ce travail a été de convertir les résultats d'études scientifiques en données exploitables pour construire une stratégie commerciale autour d'un positionnement premium sur le marché des anticoccidiens et sur le marché du fer. Le reflet de cette stratégie commerciale est une campagne marketing justifiant un prix élevé auprès des acteurs de l'élevage porcin pour réussir un lancement mondial du produit.

**MOTS CLÉS : MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE ; ANTIPARASITAIRE ; ANÉMIE ; PROTOZOOSE ; PRÉVENTION ; MARKETING ; PERFORMANCE ZOOTECHNIQUE ; ÉLEVAGE PORCIN ; PORCELET**

## **JURY :**

Président : Pr Vincent AUDARD

1<sup>er</sup> Assesseur : Dr Maxime DELSART

2<sup>nd</sup> Assesseur : Pr Henry CHATEAU

# **HOW DOES FORCERIS, A TOLTRAZURIL AND GLEPTOFERRON COMBINATION IMPACT PIGLETS PERFORMANCES AND WHAT IS THE PRODUCT MARKET ACCESS STRATEGY**

---

**AUTHOR: Alexandra FIEUX-CASTAGNET**

## **SUMMARY:**

The swine farms in the world are mainly intensive. This mode of farming is oriented by the necessity for performance in an unstable economic context for swine farming. Pathologies affecting the young piglet can lead to performance decrease.

Coccidiosis is found in most swine farms around the world. Caused by *Cystoisospora suis*, it reaches piglets at an early age and it is very difficult to get rid of it and eradicate the disease once there are oocysts in the farm.

Born with very low iron reserves, fed by the milk of the sow, poor in iron, and because of rapid growth, the piglet is at high risk of presenting anemia from the first days after its birth.

The piglets first days of life are crucial for its good growth and health. They therefore strongly impact the livestock performance.

Coccidiosis and anemia have important and long-term consequences on the piglets' health. They are a threat to pig farmers.

FORCERIS™, a combination of toltrazuril and gleptoferron for piglets, aims to prevent piglets from anemia and coccidiosis. The innovation of this product is to combine two treatments broadly used by swine farmers and to make it an effective, safe and qualitative solution.

The objective of this work was to convert the results of scientific studies into exploitable data to build a commercial strategy around a premium positioning in the anticoccidial and iron markets. The reflection of this commercial strategy is a marketing campaign justifying a high price with the actors of the swine breeding to make a world launch of the product.

**KEYWORDS: VETERINARY MEDICINE; PARASITIS CONTROL; ANAEMIA; PROTOZOOSE; PREVENTION; MARKETING; ZOOTECHNICAL PERFORMANCE; SWINE BREEDING; PIGLET**

## **JURY:**

Chairperson: Pr Vincent AUDARD

1<sup>st</sup> Assessor: Dr Maxime DELSART

2<sup>nd</sup> Assessor: Pr Henry CHATEAU